

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1968

THÈSE

N° 827

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Jean-François , Emile ELCHARDUS
né le 18 février 1939 à SINGLY (Ardennes)

Interne des Hôpitaux de Paris

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

LES HYPERPLAQUETTOSES DE L'ENFANT :
FREQUENCE - PROBLEMES ETIO-PATHOGENIQUES

Président : M. LAPLANE, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1968

THÈSE

N°

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Jean-François , Emile ELCHARDUS

né le 18 février 1939 à SINGLY (Ardennes)

Interne des Hôpitaux de Paris

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

LES HYPERPLAQUETTOSES DE L'ENFANT :
FREQUENCE - PROBLEMES ETIO-PATHOGENIQUES

Président : M. LAPLANE, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

THESE
DOCTORAT EN MÉDECINE
Mémoire de M. le Docteur en Médecine
J. L. LEBLANC
Présenté à la Faculté de Médecine
de la Université de Paris
pour l'obtention du grade de Docteur en Médecine
par M. le Docteur en Médecine
J. L. LEBLANC



THESE
DOCTORAT EN MÉDECINE

Présenté à la Faculté de Médecine
de la Université de Paris

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (M^{lle} J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulounguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET.

1^{er} ASSESSEUR } Daniel BARGETON

2^e ASSESSEUR } Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
—	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
—	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOLLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N...
b) Professeurs à titre personnel :	
Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
	SCHERRER (J.)
	KELLERSHOHN (L.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.)
	ROUCAYROL (J.-Cl.)
	TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :	MM.
Clinique carcinologique	DENOIX P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)	LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon LORTAT-JACOB (J.-L.)
	— BAUMANN (J.)
	Cochin LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu PATEL (J.)
	Saint-Antoine GOSSET (J.)
	Salpêtrière SICARD (A.)
	Tenon OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)	PADOVANI (P.)
— — — (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre DEPARIS (M.)
	Broussais MILLIEZ (P.)
	Cochin N...
	Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
	Pitié DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine CONTE (M.)
	Saint-Antoine KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine BOUDIN (G.)

EBRAY (Ch.)
ARIE (J.)
JUSTIN-BESANCON (L.)

DEROT (M.)
HAMBURGER (J.)
DAVID (M.)
GARCIN (R.)
LAGOMME (M.)
MERGER (R.)
VARANGOT (J.)
OFFRET (G.)
BREGEAT (P.)
AUBRY (M.)
MOZZIGONACCI (P.)
THIEFFRY (S.)
BROUET (G.)
MICHAUX (L.)
COSTE (F.)
SÈZE (S. de)
DECHAUME (M.)
ROUX (M.)
LEMAIRE (A.)
GAULTIER (M.)
JUDET (R.)
ABOULKER (P.)
COUVELAIRE (R.)
LAPLANE (R.)
DOMART (A.)
BOUVRAIN (Y.)
RAMBERT (P.)
WOLFROMM (R.)
POILLEUX (F.)

ANDRÉ (R.)
BOUSSER (J.)
GIBERTON (A.)
BASTIN (R.)
AZERAD (E.)
BOUR (H.)
CAROLI (J.)
DREYFUS (B.)
GROSSIORD (A.)
LAMBLING (A.)
LAUNAY (Cl.)
PAYET (M.)
PERRAULT (M.)
SIGUIER (F.)
WORMS (R.)
RICHET (G.)
LE BEAU (J.)
LHERMITTE F.
PICHOT (P.)
MADURO (R.)
POLONOVSKI (Cl.)
ROYER (P.)
KREIS (B.)
MEYER (A.)
DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM		MM.
Anatomie pathologique . . .	GOUYGOU (Ch.)	Maladies infectieuses . . .	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Biochimie médicale	{ CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	Physique médicale	{ COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique . .	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque .	{ M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	{ Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma Femme.

A mes Parents.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554022_0010

A notre Maître le Professeur Robert LAPLANE.

Professeur d'Hygiène et de Clinique
de la première enfance
(Hôpital Trousseau).

qui nous a inspiré le sujet de
cette thèse et qui nous a fait
le grand honneur de la présider.

Qu'il veuille bien trouver ici
l'assurance de notre gratitude
et de notre profonde admiration.

A notre Maître le Professeur Claude POLONOWSKI

qui nous a guidé de ses précieux
conseils dans l'élaboration de
ce travail.

En hommage reconnaissant pour
l'enseignement qu'il nous a
prodigué.

A nos Maîtres d'Externat :

Monsieur le Professeur REDON

Monsieur le Docteur BLANCHON

Monsieur le Docteur BLOCH-MICHEL

Monsieur le Docteur FACQUET

Monsieur le Docteur VIGNALOU

A nos Maîtres d'Internat :

Monsieur le Docteur TANRET (in memoriam)

Monsieur le Professeur MERKLEN

Monsieur le Docteur J. WEILL

Monsieur le Docteur A. LAFITTE

Monsieur le Professeur Agrégé J. GERBEAUX

Monsieur le Docteur NOUAILLE

Monsieur le Professeur Agrégé LASFARGUES

Monsieur le Professeur Agrégé MINKOWSKI.

Nous tenons tout spécialement à
remercier :

le Docteur VERGOZ

qui a mis à notre disposition les
fichiers du Centre Départemental
de Transfusion Sanguine de la Seine.

le Docteur MARQUEZY

grâce à qui nous avons pu examiner
les nourrissons de la pouponnière
de Montreuil.

Madame ROGER

qui nous a initié à la technique de
numération des plaquettes.

I N T R O D U C T I O N

L'attention ayant été attirée, dans le service du Professeur Laplane, sur la relative fréquence des hyperplaquetto-
ses en pratique pédiatrique, nous avons repris les observa-
tions où cette anomalie avait été notée, afin de tenter d'éclair-
cir les nombreux problèmes que soulèvent ces hyperplaquetto-
ses de l'enfant.

Cette étude n'a pas été menée dans le sens d'une
recherche systématique des hyperplaquetto-
ses. Nous n'avons pour
l'heure fait qu'étudier les cas qui se sont présentés à nous,
de manière tout à fait fortuite, comme nous aurons l'occasion
de le revoir. Beaucoup d'enfants n'ont, en définitive, eu que
des explorations très limitées; car l'hyperplaquetto-
se n'a été
qu'un épiphénomène transitoire au décours d'une hospitalisation
souvent brève. Par contre, lors d'hyperplaquetto-
ses prolongées,
nous avons, dans la mesure du possible, tenté de pousser plus
loin nos investigations.

D'une manière générale, l'hyperplaquetto-
se a été dé-
couverte à l'occasion d'une numération de plaquettes demandée

à titre de bilan complémentaire. Notre premier souci a été de confirmer cette hyperplaquettose par une nouvelle numération de ces éléments, car on sait qu'il s'agit là d'un examen délicat, qui réclame toute l'attention d'un observateur entraîné; faute de quoi les risques d'erreur sont très grands.

Arrêtons-nous quelques instants sur les détails de cet examen qui définit l'hyperplaquettose. Les plaquettes étant difficiles à discerner sur la lame du microscope, il convient de les numérer après avoir lysé les globules rouges : c'est la méthode directe de numération des plaquettes, la seule qui soit valable. Pour notre étude nous avons utilisé la technique suivante :

- prélèvement de sang capillaire,
- dilution immédiate au 1/100 dans une pipette de POTAIN avec un liquide dont la composition est la suivante :
 - chlorydrate de cocaine ... 3g.
 - chlorure de sodium 0,20g.
 - eau distillée q.s.p. 100 ml.
- agitation de la pipette durant 1/2 heure afin d'obtenir une hémolyse correcte
- montage dans une cellule de Malassez
- et lecture une demi-heure plus tard au microscope, lorsque les plaquettes ne sont plus en mouvement.

Il faut signaler que selon le lieu de prélèvement le chiffre des plaquettes par mm^3 de sang peut varier. Selon TOCANTIN les chiffres moyens qu'il a trouvés sont :

- dans le sang capillaire ... 250.000
- dans le sang veineux 310.000
- dans le sang artériel 350.000

Avec cette méthode les limites considérées comme normales sont de :

150.000 plaquettes par mm^3 pour limite inférieure.

500.000 plaquettes par mm^3 pour limite supérieure.

Il convient de noter que de larges variations sont déjà possibles dans les limites définies comme normales, et que du fait de l'imprécision de nos méthodes, nous ne pouvons valablement prêter attention qu'à d'importantes modifications du chiffre des plaquettes. C'est pourquoi dans notre étude nous n'avons retenu comme hyperplaquettose que des chiffres dépassant 600.000 plaquettes par mm^3 à plusieurs examens.

Nous avons ainsi relevé 39 observations d'hyperplaquettose chez des enfants hospitalisés au décours des quatre dernières années dans le service du Professeur Laplane. Dès lors chez ces malades nous avons recherché d'éventuelles perturbations cliniques hématologiques, essentiellement hépatomégalie - splénomégalie - adénomégalie - accidents hémorragiques ou de thrombose.

Nous avons tenté de mettre en évidence une perturbation de la coagulation. Nos examens de coagulation plasmatique ont été faits au Centre Départemental de Transfusion Sanguine de la Seine et comportaient :

- Une numération des plaquettes,
- Une étude de la rétraction du caillot,
- Une étude du complexe prothrombique,
avec successivement méthode globale de Quick et
méthode différentielle dérivée de la méthode
d'Owren, dosant prothrombine - proconvertine -
et proaccéléline.
- Un dosage de la prothrombine (méthode d'Owren) restant
dans le sérum 4 heures après le prélèvement de sang
veineux en verre siliconé.
- Un temps de Howel exprimé par comparaison avec un sujet
témoin.
- Un dosage du facteur stabilisant de la fibrine.
- Une appréciation de la fibrinolyse par étude de la
redissolution du caillot du sang total au bout de
24 heures.

Parfois a été fait un thromboelastogramme sur le plasma de ces enfants. Les valeurs normales de cet examen sont :

- pour la constante "r" 3'30" à 5'
- pour la constante "am" 60 à 70 mm.

Par ailleurs, afin de préciser le mécanisme de ces hyperplaquetoses, nous avons apprécié globalement l'activité médullaire, en particulier mégacaryocytaire, sur des frottis de ponction médullaire.

Enfin nous avons toujours confronté l'état de la lignée plaquettaire à celui des autres lignées sanguines. Et dans certains cas, frappés par la coexistence d'une hyperplaquettose et d'une hyperlipémie, nous avons tenté de préciser quelles fractions de lipides étaient augmentées, ce à l'aide d'une chromatographie des lipides.

Dans ce travail nous présenterons dans un premier temps les observations que nous avons colligées. Puis nous tenterons d'en dégager une synthèse des perturbations qu'engendrent les hyperplaquettoses, des circonstances susceptibles de provoquer cet état, des résultats thérapeutiques que nous avons obtenus.

Nous présenterons également un relevé des cas d'hyperplaquettose notés au Centre Départemental de Transfusion Sanguine de la Seine au décours de l'année 1967, ainsi qu'une étude du chiffre des plaquettes circulantes chez des nourrissons présumés normaux.

Dans un deuxième temps nous rapporterons les données de la littérature médicale concernant les hyperplaquettoses de l'adulte d'une part, de l'enfant d'autre part.

Enfin nous confronterons nos observations à ces données pour essayer d'en dégager une certaine compréhension des hyperplaquettoses de l'enfant et d'évoquer les nombreux problèmes qu'elles soulèvent.

OBSERVATIONS

Nous les décrirons en les classant en fonction de l'étiologie supposée des thrombocytoses c'est-à-dire successivement :

- thrombocytoses post-splénectomie.
- thrombocytoses post-anémiques.
- thrombocytoses des infections.
- thrombocytoses lors de poussées de maladies inflammatoires.
- thrombocytoses au cours de troubles vaso-moteurs néonataux.
- thrombocytoses et hyperlipémies.

Afin d'alléger le texte,

- les hémogrammes seront présentés selon la formule
Nombre d'hématies/mm³ (valeur globulaire)
Leucocytes/mm³ (pourcentage de polynucléaires neutrophiles)
Nombre de plaquettes/mm³.
- de même nous ne détaillerons les résultats des études de la crase sanguine que dans la mesure où ils s'écartent de la normale.

THROMBOCYTOSES POST-SPLENECTOMIE

OBSERVATION 1 - C.... Ghislain né le 25.8.1959

Maladie de Minkowski-Chauffard typique, diagnostiquée à l'âge de 17 mois. Son père et un oncle paternel sont aussi porteurs de cette maladie.

Avant splénectomie,

NFS : 3.120.000 (1,14) - 8.400 (61) - 500.000

23% réticulocytes

2% normoblastes

Diamètre moyen des hématies : 5,4 microns.

Bilirubinémie totale : 54 mg/l (conjuguée : 22mg/l).

Résistance globulaire : hémolyse initiale 8 - totale 3,6.

La splénectomie est effectuée le 21.10.1964

Le 4 .11 : 4.520.000 (- 14.200 - 910.000

Le 12.11 : 714.000

Le 10.12 : 5.120.000 (0,73)-16.680 390.000

OBSERVATION 2 - L.... Alain né le 4.12.1958

C'est un enfant de 7 ans 1/2 atteint de maladie de Minkowski-Chauffard. La splénectomie a été décidée en raison d'une insuffisance de développement staturo-pondéral.

Avant splénectomie,

NFS : 3.940.000 (0,88) - 8.200 (66) - 421.000

23% réticulocytes

Ponction sternale : moelle très riche - abondants mégacaryocytes paraissant normaux.

Crase sanguine : normale.

Lipémie : 2,50 g/l - Cholestérolémie : 1,15 g/l.

La splénectomie est faite le 7.7.1966.

Le 18.7.66 : 4.550.000 (0,88) - 8.800 (33) - 805.000

Le 21.11.66 : 4.660.000 (0,98) - 11.400 (53) - 836.000

oOo

OBSERVATION 3 - N.... Marie-José née le 26.11.1951

Jeune fille souffrant d'un purpura thrombopénique chronique qui fut découvert à l'âge de 8 ans à la suite d'ecchymoses, et qui entraîna à plusieurs reprises la prescription de Prednisone, avec succès.

Elle est vue dans le service à l'occasion de sa puberté (13 ans), époque où les menstruations ont aggravé le

purpura et entraîné une anémie ferriprive importante, qui va nécessiter des transfusions et la prescription de Corticoïdes. Dès lors ces derniers seront donnés de façon prolongée. Et à l'arrêt de ce traitement surviennent des rechutes.

L'étude isotopique montre une séquestration uniquement splénique de plaquettes à durée de vie très raccourcie (1 jour au lieu de 10 jours).

Marie-José est splénectomisée le 28.9.1965 et l'intervention est encadrée d'un traitement corticoïde commencé le 18.9., baissé progressivement jusqu'au 15.10.65. Ainsi le chiffre des plaquettes; de 125.000/mm³ le 21.10., augmente progressivement, passe par un maximum début octobre (830.000/mm³ le 4.10. - 877.000/mm³ le 11.10.) et revient à la normale le 28.10. (317.000/mm³). Depuis, le chiffre des plaquettes reste normal ainsi que les menstruations.

oCo

OBSERVATION 4 - L Jean né le 21.7.51

Enfant atteint de fibro-angio - adénomatose hépatorenale.

En effet, à l'âge de 10 ans on lui découvre une énorme splénomégalie. La rate est de consistance dure et accompagne les autres éléments d'un syndrome d'hypertension portale (pression portale à 27 cm d'eau). Jean a eu 2 hémorragies digestives importantes à 11 et 16 ans.

Son foie est un peu augmenté de volume - dur - et sa face supérieure est lisse. Il n'y a pas d'anomalie biologique du fonctionnement hépatique. La biopsie hépatique a montré un aspect typique de fibroadénomatose.

En outre ses deux reins sont volumineux, d'allure polykystiques. Les épreuves de Volhard et la clearance de la créatinine sont nettement perturbées. Là aussi la biopsie est venue confirmer le diagnostic.

Une anastomose spléno-rénale est faite le 30.6.1967; elle soulage l'hypertension portale de façon visible.

Avant l'intervention existait un purpura et une thrombopénie à 58.000 plaquettes/mm³ le 27.6.

Les suites opératoires ont été compliquées par la survenue de douleurs lombaires - d'épisodes fébriles de nature mal déterminée qui ont entraîné la prescription d'un traitement antibiotique énergique et prolongé - et surtout d'une thrombocytose qui a entraîné dès le 10.7. la prescription de Tromexane*.

Le 12.7., les plaquettes sont à 1.370.000 /mm³

la crase sanguine :

- rétraction du caillot normale
- taux de prothrombine global (tx de prothrombine 45%
(tx de proconvertine 34%
(tx de proaccélélerine plus
37 % de 100%)
- prothrombine résiduelle moins de 10%.

- temps de Howell 1'45"
- pas de fibrinolyse.

Le 17.7., les plaquettes sont à 1.200.000 /mm³

la crase sanguine :

- rétraction du caillot Nale
- tx de prothrombine global $\left\{ \begin{array}{l} 25 \% \\ 28 \% \\ 100 \% \end{array} \right.$
- prothrombine résiduelle moins de 10 %
- temps de Howel 1'30"
- thromboelastogramme $\left\{ \begin{array}{l} "r" 6' \\ "am" 75 \text{ mm.} \end{array} \right.$

Le 22.7., survient une hématurie macroscopique.

NFS : 4.050.000 (0,80) - 15.200 (27)

Plaquettes : 1.040.000 /mm³

Tx de prothrombine : 18 %

Temps de Howel : 3'15"

Cette hématurie persiste durant 3 jours,

tandis que le chiffre des plaquettes baisse 847.000/mm³

le taux de prothrombine remonte 24 %

alors que le thromboelastogramme garde un aspect de

coagulation retardée avec un caillot très efficace

("r" 8' "am" 76 mm).

Le 26.7. l'hématurie est arrêtée.

Les jours suivants l'hyperplaquettose remonte à un chiffre maximum de 1.280.000 /mm³ le 31.7., puis ce chiffre va retourner progressivement à la normale.

- Le 11.8. 800.000 /mm³
- Le 14.8. 555.000 /mm³
- Le 19.8. 390.000 /mm³

avec au thromboélastogramme : "r" 9'30"

"am" 73mm.

Régression de la thrombocytose en 5 semaines.

oOo

OBSERVATION 5 - S.... Patrick né le 6.8.1961.

Enfant atteint d'un syndrome adénosplénohépatomégalique correspondant à une réticulose mal déterminée, peut-être familiale car une soeur aînée souffre des mêmes manifestations.

Cette maladie évoluait depuis l'âge de 2 mois et s'aggravait progressivement. Il existait un hypersplénisme manifeste: NFS du 9.10.65 2.810.000 (0,71) - 2.800 (16) - 73.000 avec moelle riche.

L'hémolyse était confirmée par une étude de la durée de vie des hématies : demi-vie réduite à 5 jours (Pr. Najean).

Etaient constamment notées une hyposiderémie et une hypocholestérolémie.

Aucune étiologie précise n'a pu être incriminée. Il ne s'agissait pas d'une hémoglobinoopathie. La résistance globulaire

aux solutions hypotoniques était normale. Il n'y a jamais eu d'anticorps anti-erythrocytaires. La sérologie de la syphilis, de la toxoplasmose, des rickettsies était négative - de même que l'intradermo-réaction à l'histoplasmine, la recherche de parasites dans les selles, d'hématozoaire dans le sang. Il n'y avait pas de cellules lupiques et la réaction de Waaler Rose était négative. L'élimination du rouge Congo était normale. L'immuno-électrophorèse montrait surtout une augmentation de gamma-globulines. Les études biopsiques ont montré au niveau des ganglions des images d'hyperplasie réticulaire non spécifique (pas de leishmanies), de la rate un aspect myéloïde, du foie un parenchyme normal.

On s'est décidé à la splénectomie après qu'une étude isotopique ait permis de conclure à une grande hémolyse extra-corpusculaire de siège hépato-splénique.

L'intervention a eu lieu le 10.11.1965.

Dans les semaines qui suivent l'intervention l'état général est bon - le foie réduit en taille - mais il existe une augmentation de volume des ganglions qui réalisent de véritables grappes cervicales et axillaires.

L'hémogramme montre une réparation de l'anémie et l'installation d'une leucocytose et d'une thrombocytose.

Le 9.10.65 2.810.000 (0,70) - 2.800 (16) - 73.000

Le 10.11.65 splénectomie

Le 12.11.65 3.800.000 -11.800 (73) - 207.000

Le 18.11.65 3.800.000 - 13.000 (20) - 510.000

Le 22.11.65 4.520.000 (0,70) - 24.000 (45) - 743.000

L'enfant rentre dans sa famille le 23.12.1965.

Revu en consultation le 26.4.66, on refait un hémogramme :

4.800.000 (0,62) - 5.600 (50) - 1.290.000

Patrick est rehospitalisé en urgence le 7.5.1966. dans un état de torpeur - sans syndrome infectieux, anémique ou méningé. On note une cyanose intermittente du dos du pied gauche remontant sur la jambe, avec abolition du seul pouls pédieux gauche.

On porte le diagnostic de thrombose artérielle et l'on institue un traitement par perfusion intra-veineuse de Solumédrol^{*}-Novocaïne-Héparine-Antibiotiques. Mais l'état de l'enfant s'aggrave : le 9.5.66, il est en collapsus - il a un encombrement pharyngé important - il a des vomissements noirâtres - un abdomen douloureux et météorisé, des urines peu abondantes et foncées. Une gangrène de la partie antérieure du pied gauche et des phalanges de l'index et du médus gauches s'installe. Le décès survient.

Les derniers hémogrammes montraient :

Le 7.5. 4.600.000 (0,73) - 33.600 (92) - 1.100.000

Le 8.5. 4.600.000 (0,83) - 52.000 (88) - 600.000

Le 9.5. 5.100.000 (0,73) - 67.000 (62) - 1.056.000

THROMBOCYTOSSES ET ANEMIE

OBSERVATION 6 - P.... Muriel née le 1.7.1967

Opérée peu après sa naissance d'une tumeur cervicale qui entraînait de gros troubles de compression trachéale.

L'examen histologique permettra de conclure à un sympatho-blastome et l'enfant reçoit dans les jours qui suivent 2 injections intra-veineuse de cyclophosphamide (300 mg/m²).

Le 2.7., elle doit subir 2 exsanguino-transfusions en raison d'un ictère (sans doute dû à la transfusion de sang un peu trop âgé). Le 7.7. elle doit être intubée et mise sous respiration artificielle jusqu'au 9.7. en raison d'un oedème de la glotte. A son extubation elle reçoit du Soludécadron.

De retour dans le service le 31.7. elle recevra le 3 et le 10.8. une injection de Cyclophosphamide.

Son chiffre de plaquettes (200.000 /mm³) est passé dans les jours suivant l'intervention à 900.000 /mm³ (le 13.7.).

Le 1.8. NFS 4.130.000 (0,84) - 10.200 (41) - 660.000

Le 4.9. 4.250.000 (1) - 15.000 (46) - 568.000

OBSERVATION 7 - T.... Pascal né le 28.2.1959

Enfant atteint d'une staphylococcie maligne de la face diagnostiquée le 17.5.65. Un staphylocoque doré a poussé à l'hémoculture. Tout au cours de l'évolution Pascal n'a eu aucune autre localisation infectieuse. Il a reçu par voie intraveineuse un traitement antibiotique ainsi que de la prédisone à la dose de 1,5 mg/kg par voie buccale.

Sous ce traitement survient, du 21 au 24 mai, un méloena qui semble essentiellement en rapport avec une hémophilie mineure dépistée à cette occasion (taux de facteur VIII abaissé, mais très près de la zone qui assure une hémostase normale).

A la suite de ce saignement est observé une thrombocytose passagère :

18 Mai	4.700.000 (0,95)	-	17.200 (87)
21 Mai	3.500.000 (1)	-	33.400 (74) - 443.000
24 Mai	3.240.000 (0,84)	-	32.000 () - 1.080.000
26 Mai	3.370.000 (0,96)	-	31.000 (75) - 678.000
25 Juin	4.240.000 (0,70)	-	- 569.000

Le 24 Mai l'étude de la crase sanguine est normale

Le 25 Juin il existe une nette hyposiderémie (30 gamma/100ml) que l'en corrige.

OBSERVATION 8 - C.... Philippe né le 9.9.61

Enfant de 6 ans atteint d'une forme majeure de purpura rhumatoïde avec arthralgies - purpura et successivement manifestations abdominales (syndrome appendiculaire et méloena) - pseudo-orchite (hématome testiculaire et épiddymaire) - atteinte rénale (albuminurie et hématurie; 10 % des glomérules sont atteints à la biopsie rénale).

Au décours d'une grande poussée d'hématurie macroscopique notée du 23.10 au 26.11. 1967, on constate une thrombocytose passagère.

Le 4. 11.	3.920.000 (0,95)	-	10.200 (75)	-	429.000
Le 14.11.	4.460.000 (0,89)	-	8.400 (76)	-	421.000
Le 28.11.	4.400.000 (0,85)	-	6.600 (62)	-	621.000
Le 7. 12.	4.660.000 (0,80)	-	8.200 (45)	-	349.000
Le 19.12.	4.500.000 (0,88)	-	6.600 (63)	-	340.000

oOo

OBSERVATION 9 - G.... Dominique né le 15.7.63

Enfant atteint d'un syndrome néphrotique primitif dont l'aspect histologique est celui d'une glomérulite endocapillaire.

Au décours d'une hématurie macroscopique survenue le 22.8.1965, est observée une thrombocytose transitoire :

Le 24.8.1965	4.150.000 (1)	-	7.400 (27)	-	468.000
--------------	-----------------	---	------------	---	---------

Le 2.9. 4.310.000 (0,98) - 4.600 (54) - 577.000
Le 6.9. 4.280.000 (1) - 6.400 (55) - 664.000
Le 14.9. 4.260.000 (1) -18.000 (74) - 548.000
Le 21.9. 4.360.000 (0,97) -12.800 (81) - 501.000
Le 27.9. 4.310.000 (0,98) - 5.600 (64) - 398.000

Il est à noter que

le 16.9.65 la lipémie était encore à 13 g/litre.

oOo

OBSERVATION 10 - P.... Françoise née le 10.7.1954.

Enfant de 12 ans atteint d'un lupus érythémateux aigu disséminé. Au décours d'une hospitalisation en période de poussée de la maladie, avec fièvre, lésions cutanées et arthralgies, on lui fait le 15.2.66 une biopsie rénale pour préciser l'aspect histologique d'un syndrome néphrotique qui s'installe. On remarque par ailleurs qu'une hématurie macroscopique est apparue et se pérennise : le 31.1.66 101.900 hématies/minute, le 14.3.66, 642.000 hématies/minute - le 5.4.66, 1.300.000 hématies/minute.

Ainsi en période de régénération d'une anémie est notée une thrombocytose :

Le 18.2. 4.270.000 (0,90) - 9.800
Le 9.3. 2.770.000 (0,90) - 8.000
Le 11.3. 555.000 plaquettes

(vitesse de sédimentation : 105 à la première heure).

Le 4.3.	3.000.000 (0,91)	-	6.600 (87)	-	787.000
Le 21.3.	3.020.000 (1)	-	12.800 (75)	-	547.000
Le 5.4.	3.090.000 (1)	-	9.000 (87)	-	370.000

Le 12.3. un médullogramme montre une moelle riche avec d'abondants mégacaryocytes normaux.

Le 15.3. l'enfant a été mise à 1 mg/kg/jour de Prednisone et à partir du 19.3., elle reçoit du Chlorambucil.

oOo

OBSERVATION 11 - V.... Thierry né le 16.1.67.

Enfant de petit poids de naissance (1.800 g) à terme porteur d'un goître néonatal dû à l'absorption d'Iodures par la mère durant sa grossesse. Il a eu de discrets signes transitoires d'hypothyroïdie traités durant 3 mois. Par la suite se précisera, à l'occasion de spasmes en flexion, une encéphalopathie majeure.

Le 4.2.67	3.190.000 (0,98)	-	18.200 (47)	-	1.238.000
-----------	------------------	---	-------------	---	-----------

(Réticulocytose 8,4 %)

Le 9.2.	980.000
---------	---------

La correction de l'anémie (transfusion de 30 ml de sang le 10.2.67) est suivie de la normalisation du chiffre des plaquettes.

Le 13.2.67	412.000 plaq/mm ³ .
------------	-------------------------------------

oOo

OBSERVATION 12 - N.... Isabelle née le 29.7.1957.

Malade atteinte d'une anémie hémolytique chronique par auto-anticorps.

La première poussée de la maladie eut lieu en Mars 1967 à l'occasion d'une tracheïte aiguë. Le test de Coombs est alors positif (++) avec des anticorps de type gamma G et gamma M. Les recherches virales sont restées négatives. L'enfant est mise à la Prednisone. Et tandis qu'elle répare son anémie on constate la disparition de sa thrombocytose.

Le 24.3. 1.670.000 (1,05) - 11.400 (88) - 778.000
(réticulocytose 31 %)

Le 30.3. 2.100.000 (0,95) - 10.000 (71) - 452.000
(réticulocytose 43 %)

Le 3.4. 2.720.000 (1,10) - 6.800 (85) - 454.000
(réticulocytose 25 %)

Le 12.4. 3.670.000 (1,10) - 4.600 (88) - 352.000

Le 30.3. le médullogramme est riche avec quelques mégacaryocytes normaux.

Elle est de nouveau hospitalisée le 5.5.1967 pour varicelle grave avec lésions cutanées nécrotiques et hémorragiques. On constate une thrombopénie sans rechute de l'anémie.

Elle va récupérer un chiffre normal de plaquettes circulantes après un stade transitoire de thrombocytose.

Le 5.5. 4.720.000 (1) - 11.200 (87) - 39.000

Le 8.5.	4.650.000 (1,02)	-	7.800 (95)	-	39.000
Le 16.5.	4.210.000 (1)	-	9.400 (91)	-	714.000
Le 22.5.	4.690.000 (1,01)	-	8.800 (89)	-	544.000
Le 29.5.	4.550.000 (1)	-	4.800 (82)	-	314.000

oOo

OBSERVATION 13 - T.... Nicole née le 19.7.1966.

Nourrisson atteint d'une diarrhée au long cours avec abdomen volumineux, ce qui a fait rechercher un syndrome coeliaque.

Dès son entrée est notée une hyperplaquettose.

Le 11.10.66 4.350.000 (0,86) - 13.200 (26) - 750.000

On découvre alors une otite qui est soignée et guérie alors que l'hyperplaquettose se majore.

Le 25.10 1.270.000 placq/mm³.

On fait un médullogramme : moelle très riche, quelques mégacaryocytes paraissant normaux.

Une étude de la crase sanguine montre comme seule anomalie une constante "am" au thromboelastogramme à 76, avec une fibrinémie à 3,80 g/litre et un test de Biggs normal.

L'hyperplaquettose persiste :

Le 31.10... 1.500.000 placq/mm³

Le 7.11 826.000 placq/mm³

On constate alors une hyposiderémie à 50 gammas qui conduit à la prescription de fer par voie buccale. Dès lors l'hyperplaquettose va progressivement disparaître :

1e 21.11....	867.000
1e 24.11	705.000
1e 13.1.67	595.000
1e 29.2.	440.000
1e 19.5.	534.000
1e 20.10	352.000

oOo

OBSERVATION 14 - L.... Daniel né le 10.8.1966.

Hypotrophique, rachitique, hospitalisé pour broncho-pneumopathie aiguë avec otite.

Le 12.4.67 5.590.000 (0,68) - 17.200 (40) - 738.000

On constate une hyposiderémie à 55 gammas pour 100ml ce qui amène la prescription de fer par voie buccale dès le 29.4.67.

Le 8.5. est noté un purpura pétéchiol des membres qui s'aggrave le 11.5. mais disparaît vite. Le 9.5. les plaquettes sont au nombre de 283.000/mm³; le 16.5. elles sont au nombre de 260.000/mm³.

oOo

OBSERVATION 15 - M.... Linda née le 11.4.67.

C'est un nourrisson de 7 mois, hospitalisé parce que la constatation d'ecchymoses apparaissant facilement sur les jambes et la face après des traumatismes minimes avait amené à la découverte d'une hyperplaquettose.

Le 17.10.67	4.100.000 (0,65)	-	13.000 (27)	-	700.000
Le 28.10.67					920.000

Les seules anomalies de l'hémostase consistent en modification du thromboelastogramme : "r" 9 minutes

"am" 69 mm.

On note une hypochromie avec une hémoglobine à 8 g/l. Il n'y a pas de sang dans les selles. Les radios d'estomac sont normales. Il n'y a pas de corps de Joly, pas de cryoglobulines.

Elle reçoit le 12.11 une ampoule de Jectofer* intramusculaire, injection qui est renouvelée le 21.11 car la siderémie reste à 50 gammas pour 100 ml, et complétée par l'administration de fer par voie buccale.

Le chiffre des plaquettes revient ainsi progressivement à la normale.

Le 13.11.67					527.000
Le 22.11	4.210.000 (0,83)	-	10.400 (30)	-	420.000
Le 16.1.68	4.200.000 (0,90)	-	8.200 (27)	-	250.000

OBSERVATION 16 - B.... Marie-Christine née le 12.8.55.

A l'âge de 12 ans, au décours d'une hospitalisation pour défaillance cardiaque lors d'un épisode fébrile de nature mal déterminée, chez une fillette atteinte d'une maladie de Marfan, la NFS est la suivante :

4.030.000 (0,80) - 8.000 (67) - 600.000

Elle a alors reçu du Fumafer et la thrombocytose a disparu.

oOo

OBSERVATION 17 - D.... Gilles né le 24.6.65.

C'est un nourrisson atteint de toxoplasmose congénitale avec lésion oculaire - qui, sous traitement, vers l'âge de 8 mois a présenté des convulsions.

Les différents hémogrammes montrent une seule fois une hyperplaquettose, alors que l'enfant est toujours hypochrome.

Le 12.4.65	v.....vg: 0,68			456.000
Le 18.4.	5.000.000 (0,70)	-		- 410.000
Le 22.4.	 (0,80)	-		- 377.000
Le 27.4.	 (0,75)	-		- 362.000
Le 2.5.	 (0,69)	-		- 618.000
Le 9.6.	 (0,81)	-		- 383.000
Le 19.6.	 (0,79)	-		- 374.000

oOo

OBSERVATION 18 - DE W.... Sophie née le 14.4.67.

Nourrisson atteint de syphilis congénitale découverte à la suite d'examens radiologiques faits en raison de douleurs osseuses. Le foie et la rate sont bien palpables. Le bilan fonctionnel hépatique est normal. La sérologie spécifique est positive avec un test de Nelson à 100 %.

En cours d'hospitalisation on constate l'association d'une hypochromie, d'une hyperleucocytes et d'une hyperplaquetose.

Le 4.8.67	4.350.000 (0,97)	-	24.200 (22)	-	596.000
Le 7.8.67	3.770.000 (0,86)	-	14.200 (31)	-	643.000
Le 10.8.	3.550.000 (0,91)	-	18.600 (20)	-	580.000

Une étude de la coagulation sanguine faite le 7.8.67 en dehors d'un chiffre de plaquettes à 800.000 /mm³, ne montre aucune anomalie.

oOo

OBSERVATION 19 - L.... Eric né le 23.8.1963.

Enfant atteint d'une forme sévère de neutropénie constitutionnelle (agranulocytose infantile, congénitale, chronique) découverte à l'âge de 14 mois dans les suites trainantes d'une antrotomie bilatérale chez un enfant qui depuis l'âge de 2 mois souffrait de façon quasi permanente d'infections otorhino-laryngologiques.

Une hyperplaquettose est constatée à plusieurs reprises :

Le 7.11.64 3.190.000 (0,62) - 4.200 (2) - 743.000

Le 8.12.64 4.570.000 (0,73) - 9.200 (1) - 728.000

ainsi qu'une hyposiderémie : 20 gammas /100 ml le 8.12. Eric reçoit alors du fer par voie buccale du 31.3. au 13.5.65., puis une ampoule de Jectofer* le 14.5.65.

Le dernier hémogramme est le suivant :

Le 2.10.67 4.620.000 (0,81) - 7.400 (1) - 417.000.

oOo

OBSERVATION 20 - G.... Christophe né le 11.12.1966.

Enfant atteint d'un sympathoblastome, révélé dès la période néo-natale par une énorme hépatomégalie (métastase). Il reçoit alors de la radiothérapie abdominale de manière discontinue et une chimiothérapie (Oncovin* et Endoxan*).

La montée du chiffre de V.M.A. fait décider de l'intervention chirurgicale qui est effectuée le 9.10.67. Elle permet d'extirper une tumeur du pôle supérieur du rein gauche. Le 25.9. la moelle était riche avec quelques mégacaryocytes paraissant normaux.

Le 28.9. 4.650.000 - 6.500 (39) - 474.000

Le 23.10. 4.940.000 (0,91) - 5.200 (50) - 721.000

Le 31.10. 4.980.000 (1,05) - 6.200 (34) - 329.000

Par ailleurs, le 2.11.67, il a une rhino-pharyngite
et au décours de celle-ci on constate une hyperplaquettose
transitoire :

Le 9.11.	4.680.000 (0,98)	-	7.600 (37)	-	612.000
Le 16.11.	4.790.000 (0,92)	-	6.000 (21)	-	397.000
Le 14.12.	4.210.000 (1)	-	10.600 (51)	-	449.000.

oOo

THROMBOCYTOSSES ET INFECTIONS.

OBSERVATION 21 - B.... Elisabeth née le 25.3.66.

Nourrisson vu à l'âge de 10 mois pour une diarrhée chronique que l'on rattachera à un syndrome coeliaque.

Elle présente, à l'entrée, des ecchymoses sans doute en rapport avec une hypoprothrombinémie (taux de prothrombine: 13 %). Elles disparaissent après injection de Vitamine K1.

Le 27.1.67 on lui découvre une otite.

Les principaux hémogrammes montrent :

Le 26.1.	5.350.000 (0,84)	-	8.200 (62)	-	946.000
Le 29.1.					786.000
Le 22.4.	4.880.000 (0,92)	-	11.400 (41)	-	431.000

oOo

OBSERVATION 22 - A.... Corinne née en 1958.

A l'occasion d'une rhino-pharyngite traitée par les antibiotiques, et résolutive en 7 jours,

Le 8.12.66 4.780.000 (0,83) - 9.400 (22) - 634.000

Siderémie : 75 gammas pour 100 ml

Le 15.12.66 382.000 plaquet-
tes/mm³.

oOo

OBSERVATION 23 - R.... Paule née le 4.6.64.

A l'âge de 6 mois, au décours d'une rhino-pharyngite apparition par poussées, d'un exanthème polymorphe fait de plaques érythémateuse et de macules rosées - dont certaines sont centrées par un élément purpurique ou une ecchymose. Ces éléments ne sont pas prurigineux; siègent aux joues, au front, à la face externe des membres supérieurs, aux membres inférieurs, et respectent le tronc. Ils sont d'évolution spontanément régressive.

Hémogramme :

4.800.000 (0,13) - 10.200 (28) - 895.000.

oOo

OBSERVATION 24 - S.... Florinda née le 13.5.60.

Sur un fond de douleurs abdominales chroniques, permanentes, au décours d'une adénoïdectomie et amygdalectomie faites le 4.10.67, apparaissent successivement au 4e jour un purpura et des douleurs abdominales, puis une glossite, des nouures

prétibiales indolores et fugaces le 17.10, et une desquamation cutanée des mains et des pieds le 18.10. Le tout suggère une infection streptococcique.

(Antistreptolysines O : 480 unités)

Le 16.10 4.230.000 (0,95) - 10.600 (75) - 170.000

Le 18.10 4.650.000 (0,98) - 15.800 (77) - 652.000

Crase sanguine normale.

oOo

OBSERVATION 25 - H.... Emile né le 10.4.55.

Chez un enfant légèrement débile, hospitalisé le 11.8.64 pour une septicémie à streptocoque hémolytique type A - avec hépatite infectieuse, traité par des antibiotiques intraveineux et des corticoïdes,

Le 12.8.64 3.820.000 - 17.800 (80)

Le 28.3.64 680.000 plaquettes /mm³

avec rétraction du caillot légèrement diminuée

La siderémie était normale

Le 20.8.64, la lipémie était à 11g/litre.

Le 8.12.64, le chiffre des plaquettes était revenu à la normale 366.000/mm³.

oOo

OBSERVATION 26 - D.... Isabelle née le 23.1.67.

Nourrisson atteint de toxoplasmose congénitale avec microphthalmie à droite et chorio-rétinite bilatérale, méningo-encéphalite et calcifications périventriculaires, hépato-splénomégalie, troubles de l'osmolarité d'origine centrencéphalique probable. Il a été traité par des cures de 20 jours de Malocide*-Adiazine*et Prednisone, cures relayées par un traitement permanent à la Spiramycine commencé le 1.7.67.

Au décours d'une première cure est notée une thrombocytose transitoire, alors que 3 jours auparavant avait été notée la présence d'un colibacille pathogène 126 B 6 dans les selles.

Le 4.7.	4.060.000 (1)	-	15.600 (27)	-	196.000
Le 15.7.	3.950.000 (1)	-	15.800 (46)	-	435.000
Le 21.7.	3.890.000 (1)	-	13.500 (42)	-	606.000
Le 25.7.	4.020.000 (1)	-	6.800 (31)	-	341.000

Lors de la 2e cure entreprise le 3.10.67 survient également au 18e jour une thrombocytose transitoire alors que la Prednisone commençait à être baissée depuis le 15e jour du traitement.

Le 21.10.	3.730.000 (1,07)	-	8.800 (46)	-	670.000
-----------	------------------	---	------------	---	---------

67

OBSERVATION 27 - G.... Fabienne née le 2.4.1955.

Recto-colite ulcéro-hémorragique.

Le début de la maladie remonte à l'âge de 3 ans environ : il est marqué par de la diarrhée sanglante. Le diagnostic est porté à l'âge de 5 ans sur un aspect caractéristique de la muqueuse à la rectoscopie. Dès lors s'installe une diarrhée au long cours, sanglante au moment des poussées de la maladie. Et lorsque, à 12 ans, l'enfant est vue dans le service, elle est hypotrophique, en conflit avec son entourage; son colon est très empâté dans son ensemble à la palpation. La rectoscopie montre encore des lésions évolutives sous forme d'une muqueuse par endroits granitée, fragile, purulente, ailleurs d'aspect pseudo-polypoïde. Radiologiquement il existe un microcolon avec élément spastique et une atteinte des vingt derniers centimètres du grêle.

Elle a par intermittence du sang à l'examen chimique des selles. On a numéré les leucocytes dans ses selles : 3,4 leucocytes par champ.

On ne note ni gros foie ni grosse rate.

Mais le chiffre des plaquettes est constamment supérieur à $1.100.000 /mm^3$ au cours des deux mois d'hospitalisation.

Citons quelques hémogrammes :

Le 9.1.68 4.860.000 (0,92) - 22.000 (91) - 1.400.000

Le 17.1. 4.610.000 (0,81) - 15.800 (88) - 1.356.000

Le 9.2. 4.500.000 (0,90) - 15.400 (75) - 1.214.000

Le 23.2. Hémoglobine : 13,4 g % - 1.426.000

Trois fois la crase sanguine a été vérifiée normale.

La découverte d'une hyposidérémie à 40 gammas pour 100 ml le 21.1., a entraîné sa correction thérapeutique
ce qui n'a pas influé sur le chiffre des plaquettes.

La Lipémie est à 5 grammes par litre

Le Cholestérol à 2,5 par litre

Les Triglycérides à 0,92 g/l

La chromatographie des lipides montre une légère diminution des esters du cholestérol - le reste du tracé est normal.

Une étude détaillée de la coagulation sanguine et de la valeur fonctionnelle des plaquettes a été faite le 26.3.1968 (Dr. Vergoz).

- Temps de saignement : épreuve de Duke 3 minutes (normale moins de 4 minutes) épreuve d'Ivy 5 minutes 30 secondes (normale moins de 12 minutes).
- Résistance capillaire : ventouse de 2 centimètres de diamètre, appliquée pendant 1 minute au pli du coude, permettant une dépression mesurée en centimètres de mercure :
 - A 20 cm : positive - A 15 cm : négative
 - (normale: négative aux pressions indiquées ci-dessus).

- Numération des plaquettes : 1.000.000 par mm³.
- Adhésivité plaquettaire : (méthode de Borchgrevink) :
1 min : 8% - 3 min 30 : 12% (normale: 25 à 40%).
- Rétraction du caillot : normale
- Complexe prothrombique: normal.
- Temps de thrombine : témoin 20 secondes; malade 26 secondes.
- Temps de coagulation (à 37°, tubes de 12 mm de diamètre)
 - . du sang veineux - en verre ordinaire 9 min.
(normale 8 à 15).
 - en verre siliconé 25 min.
(normale 20 à 45).
 - . du plasma : temps de Howell (temps de coagulation d'un plasma recalcifié) : témoin 1 min.
30 secondes
malade 1 min.
30 secondes.
- Thrombodynamogramme
 - . sang : r 11 min. 30 sec. (normale 10 à 12)
am 69 mm. (normale 47 à 60 mms.)
 - . plasma : r 3 min. 30 sec. (normale 3 min.30 à 5 min.)
am 82 mm. (normale 60 à 70 mms.)
 - . plasma dépourvu de plaquettes (malade) r 7 min.
30
am 48 mms.

- Dosage du fibrinogène : 6,40 g/l (normale 2 à 4 g/l de plasma).
- Facteur stabilisant de la fibrine : normal.
- Recherche d'une fibrinolyse par l'étude de la redissolution du caillot du sang total : redissolution nulle en 24 heures.
- Dosage des facteurs antihémophiliques (méthode de J.P. SOULIER)
 - VIII : 120 %
 - IX : 73 %
- Test de Biggs : résultats identiques au témoin en utilisant la suspension de plaquettes diluée au demi.

oOo

OBSERVATION 28 - P.... Pierrette née le 9.10.66.

Enfant née par un accouchement très dystocique et qui actuellement est retardée dans son développement psycho-moteur. On a constaté un ensemble malformatif :

- un reflux oesophagien - une communication inter-auriculaire
- et surtout une malformation rénale. L'attention ayant été attirée par une polydipsie, on a pu constater une pyurie intermittente (qui a entraîné un traitement anti-infectieux au long cours). L'urographie intra-veineuse a montré à droite un rein

atrophique avec reflux vésico-urétéral, à gauche un petit rein atrophique avec des voies excrétrices normales.

La ponction-biopsie rénale montre des signes de néphrite tubulointerstitielle avec atteinte glomérulaire secondaire -

Une dysplasie ne peut être éliminée.

Chez cette enfant très souvent infectée (immuno-électrophorèse normale - pas de neutropénie), on a retrouvé en permanence une hyperplaquettose :

Le 9.11.66 4.640.000 - 25.000 (59) - 580.000

Crase sanguine normale

Le 16.11.66 1.072.0000

Le 28.11.66 3.490.000 - 14.600 (22) - 866.000

Crase sanguine normale

Myélogramme : moelle très riche, mégacaryocytes

en nombre normal et d'aspect normal

Le 8.12.66, elle a une rhino-bronchite puis une otite à pyocyaniques.

Le 20.12.66 1.078.000 plaquettes/mm³

Le 9. 1.67, elle a une infection pulmonaire, et le 13.1.67 on note la présence de colibacilles dans les urines.

Le 16. 1.67 3.870.000 (0,90) - 21.800 (8) - 842.000

Le 23. 1.67, elle a une otite à staphylocoque doré.

Le 25. 1. 3.900.000 (1,02) - 17.600 (32) - 872.000

Le 7. 3. 541.000

Le 9. 3.67, gastro-entérite avec staphylocoques pathogènes dans les selles.

Le 10.3.67 otite

Le 28.3. 4.707.000 (0,95) - 11.000 (12) - 1.115.000

Le 17.5. infection urinaire à proteus.

Le 10.8. 4.940.000 (0,85) - 24.000 (38) - 665.000

Le 7.2.68, nouvelle hospitalisation pour méningite à pneumocoque. Elle a 16 mois.

Le 26.2.68 4.230.000 - 19.000 (75) - 1.310.000

A cette occasion on refait :

- fer sérique 40 gammas pour 100 ml
- médullogramme ... moelle riche avec d'abondants mégacaryocytes.
- lipémie 6,20 grammes par litre.
cholestérol 2,40 grammes par litre.

On demande une chromatographie des lipides : légère augmentation de toutes les fractions lipidiques.

On ne distingue pas de rate sur toutes les explorations radiologiques. Il existe d'assez nombreux corps de Joly dans les hématies. Si bien que le diagnostic d'asplénie (dans le cadre d'un syndrome d'Ive-Mark) semblait très probable. Nous avons pu le confirmer grâce à une exploration isotopique qui a montré l'absence d'image de splénogramme (Dr. Najean).

THROMBOCYTOSES ET INFLAMMATION

OBSERVATION 29 - C.... Corinne née le 22.5.1963.

Enfant atteinte de polyarthrite rhumatoïde.

A l'âge de 8 mois est survenue une atteinte inflammatoire du genou gauche, laquelle est passée à la chronicité.

Un mois plus tard est apparue une conjonctivite, une éruption maculo-papulaire au niveau du tronc et des membres une atteinte articulaire des doigts et des orteils.

Vue à l'âge de 20 mois, au cours d'examens de surveillance on a observé une thrombocytose transitoire :

Le 5.1.65 4.390.000 - 8.600

vitesse de sédimentation : 23 - 54

Le 13.1.65 5.290.000 (0,80) - 14.400 (67) - 658.000

Elle a la varicelle le 19.1.65.

Le 19.3.65 4.760.000 (0,83) - 14.800 (36) - 293.000

OBSERVATION 30 - R.... Christiane née le 1.12.61.

Enfant atteinte d'un rhumatisme chronique du type maladie de Still. La première poussée de la maladie a été marquée en Mars 1965 par une atteinte polyarticulaire.

En novembre 1965 est apparue une hydarthrose des deux genoux.

En mars 1966 l'enfant est hospitalisée pour une troisième poussée de la maladie. Sous traitement par l'Indometacine (100 mg. par jour pour 18 kg.), survient une thrombocytose transitoire.

Le 14.4.66 4.610.000 (0,87) - 9.000 (55) - 325.000

Vitesse de sédimentation : 15 - 35

Le 18.5.66 4.620.000 (0,86) - 13.600 (61) - 643.000

Vitesse de sédimentation : 17 - 45

Le 17.6.66 4.670.000 (0,91) - 13.200 (67) - 543.000

Vitesse de sédimentation : 7 - 17.

ooo

OBSERVATION 31 - B.... Josiane née le 27.6.1952.

Jeune fille de 14 ans hospitalisée le 7.5.1966 pour un rhumatisme articulaire aigu typique ayant débuté le 3 mai, et compliqué d'une atteinte cardiaque manifeste dès le 7 mai : souffle d'insuffisance aortique sans modification tensionnelle. Une thrombocytose transitoire est notée au décours de la maladie :

Le 14.5.66 4.670.000 (0,96) - 13.600 (77) - 702.000

Le 3.6.66 4.200.000 (0,89) - 5.600 (84) - 200.000

Josiane a d'abord reçu un traitement par la Prednisone ensuite relayé par le Tanderil*. Mais la constatation d'une intolérance à ce produit avec tendance à la pancytopenie fait reprendre le 6.6. la Prednisone tandis qu'on arrête le Tanderil. On observe alors de nouveau une thrombocytose transitoire.

Le 7.6.66	3.830.000 (0,98)	-	1.800 (2)	
Le 8.6.	3.350.000 (0,96)	-	1.600 (4)	- 270.000
Le 9.6.	3.460.000 (0,93)	-	3.400 (13)	- 243.000
Moelle riche normale				
Le 11.6.	3.710.000 (1)	-	18.400 (48)	- 390.000
Le 13.6.	3.750.000 (0,93)	-	40.600 (41)	- 662.000
Le 15.6.	4.410.000 (0,96)	-	42.000 (57)	- 640.000
Le 17.6.	4.050.000 (0,86)	-	25.400 (72)	- 568.000
Le 24.6.	4.010.000 (0,90)	-	14.000 (84)	- 450.000

THROMBOCYTOSES APRES APLASIE MEDULLAIRE.

OBSERVATION 22 - Le M.... Danièle née le 19.11.1958.

Enfant atteinte d'une leucémie aiguë lymphoblastique découverte à l'âge de 9 ans.

Le 4.8.67 4.060.000 - 2.000 (8) - 20.000

2% de cellules blastiques dans le sang

90% de cellules paralymploblastiques dans la moelle.

Elle reçoit alors un traitement à base de Sang - de Prednisone - de perfusions d'Oncovin* et de Rubidomycine* qui seront arrêtées le 23.9.67) relayées par le Purinéthol*.

Après une période d'aplasie, la moelle redevient riche avec d'abondants mégacaryocytes et sans cellule atypique dès le 19.9. Les hémogrammes montrent alors une hyperplaquet-tose passagère :

Le 19.9. 4.510.000 - 3.000 (52) - 276.000

Le 5.10. 3.020.000 - 4.200 (83) - 471.000

Le 9.10. 3.340.000 - 2.200 (79) - 654.000

Le 13.10. 3.370.000 - 2.400 (75) - 731.000

Le 27.10. 3.670.000 - 3.200 (90) - 310.000

OBSERVATION 33 - G.... Sylvie née le 4.1.1956.

A la même maladie et les mêmes manifestations hémato-
logiques que Danièle : l'hémogramme de départ montrait :

Le 28.2.66 2.500.000 - 3.000 (6) - 294.000

8 % de cellules blastiques dans le sang

La moelle est riche dès le 22.4.

La dernière injection d'antimitotique par perfusion
a lieu le 10.5.

Et les hémogrammes montrent par la suite une throm-
bocytose transitoire :

Le 17.5. 3.330.000 - 58.000 (49) - 459.000

Le 24.5. 3.200.000 - 8.200 (66) - 740.000

Le 31.5. 4.640.000 - 4.800 (60) - 914.000

Le 27.5. 3.480.000 - 3.600 (65) - 960.000

Le 7.6. 4.320.000 - 5.800 (46) - 412.000

Le 12.6. 4.300.000 - 3.200 (48) - 236.000

A PART

OBSERVATION 34 - C.... Laurence née le 3.6.1966.

Nourrisson vu à l'âge de 7 mois pour une hépatomégalie d'allure isolée et qui s'est révélée être de nature tumorale. L'intervention chirurgicale faite le 18.4.67 permettait ce conclure à un lymphangiome multikystique, Laurence a subi une kystectomie.

Le sérum de ce nourrisson était lactescent.

Sa lipémie était de 5,7 grammes par litre.

A trois reprises on a pu constater une hyperplaquet-tose sans jamais de modification de la crase sanguine.

Le 10.3. Crase sanguine normale, sauf 730.000 plaquettes/mm³

Le 16.3. 4.750.000 (I) - 10.400 (46) - 650.000

Le 23.3. 4.600.000 (0,92) - 18.400 (56) - 750.000

Le 3.4. 4.460.000 (0,90) - 10.200 (44) - 800.000

oOo

THROMBOCYTOSES ET TROUBLES VASO-MOTEURS NEO-NATAUX.

OBSERVATION 35 - A.... Noelle née le 14.9.1959.

Nouveau-né suivi pour des troubles vaso-moteurs des extrémités. Son frère a eu les mêmes manifestations.

La mère a reçu 2 unités de Post-Hypophyse une heure avant l'accouchement.

Dès le premier jour on constate des mains oedématisées et froides. Au sixième jour il existe un oedème et une cyanose permanente des extrémités. Ces troubles vaso-moteurs majeurs vont persister malgré un traitement par la Pénicilline et divers vaso-dilatateurs (Dilvasène*- Nicyl*- infiltration stellaire gauche, puis perfusion de Novocaïne). Un traitement par Trome-xane* sera institué du 25 au 30.9.

Malgré tout s'installe une gangrène de l'extrémité distale des troisièmes phalanges de tous les doigts de la main droite excepté le pouce, ainsi que du médus, de l'annulaire et de l'auriculaire gauches. Les lésions sont surtout marquées au niveau du médus droit lequel sera régularisé chirurgicalement le 31.10.

On a également noté une paralysie radiale gauche fruste et transitoire, et à chaque prélèvement de sang surviennent d'importants troubles vaso-moteurs engendrés par la pose du garrot.

Pas de cryoglobulinémie.

Il n'a été constaté, ni gros foie, ni grosse rate, ni hémorragie.

Le 24.9. 4.680.000 (1) - 58.000 (92) - 100.000

Puis va s'installer une thrombocytose :

Le 29.9. 4.690.000(1,07)- 34.400 (79) - 650.000

Le 20.10. 4.490.000 (1) - 20.400 (43) - 750.000

Le 21.10. est fait un médullogramme qui montre des mégacaryocytes normaux d'aspect, et leur nombre ne paraît pas augmenté.

Avant traitement anti-coagulant l'étude de la crase sanguine était normale hormis les constantes du thromboélastogramme :

" r " 4 minutes, "am" 83 mm. le 24.9.

Noelle a été revue à l'âge de 8 ans.

L'examen clinique est alors normal, en dehors des séquelles de sa gangrène digitale. Elle n'a aucun trouble vaso-moteur des extrémités.

Sa mère a eu à 6 ans - 12 ans - 16 ans - puis tous les ans (souvent au printemps) et à l'occasion de ses deux grossesses, des poussées de nodosités rougeâtres, de quelques centimètres de diamètre, douloureuses, durant quelques jours - des

arthralgies isolées ou associées - une fébricule avec vitesse de sédimentation à 48 à la première heure. Elle est anémique (3.500.000 hématies/mm³) et à l'occasion de la poussée survenue lors de la deuxième grossesse l'anémie s'était accentuée (2.000.000 hématies/mm³).

oOo

OBSERVATION 36 - A.... Pierre né le 8.7.1962.

A présenté les mêmes manifestations que sa soeur sur un mode mineur.

48 heures après un accouchement normal sont en effet apparus des troubles vaso-moteurs intermittents des doigts et de la plante des pieds avec rougeur-placards violacés - oedème et augmentation de la chaleur locale, toutes manifestations prédominant à la face dorsale de l'index et du médus droits ainsi que du gros orteil droit.

Le 12.7. est noté également un placard érythémateux peribuccal avec desquamation importante.

L'évolution est régressive avec deux rechutes le 22 et le 30.7.

Il n'y a pas eu de gros foie ni de grosse rate.

Le 12.7. 5.980.000 (1) - 21.200 - 170.000

Le 13.7. - 495.000

avec une crase sanguine normale.

Le 31.7. Plaquettes 660.000 /mm³

Cr~~a~~se sanguine normale

Fibrinémie : 4,70 g/l

Mais Thromboélastogramme avec " r " 4 min.30 sec.

"am." 83 mm.

oOo

THROMBOCYTOSSES ET HYPERLIPEMIE.

OBSERVATION 37 - E.... Anne née le 31.7.67.

C'est un nourrisson atteint d'une hépatite cholestastique à évolution cirrhogène.

Un ictère est en effet apparu au 3e jour de la vie et après une majoration transitoire au 6e jour, il prit un caractère nettement rétentionnel.

Le bilan fonctionnel hépatique montrait une rétention biliaire nette; les tests de floculation normaux (Popper et Thymol) sauf pour le Burstein; des transaminases discrètement élevées.

L'élimination de Rose Bengale marqué dans les selles de 48 heures, initialement très abaissée (3,5 % de la dose injectée), est remontée à 22% quatre mois plus tard.

Une exploration chirurgicale effectuée le 30.8.67, et l'injection des seuls canaux cystique et choledoque par la cholangiographie per-opératoire; le calibre de ces canaux était filiforme.

Une première biopsie hépatique concluait le 3.8.67 à une hépatite subaiguë cholestatique très probable.

Une deuxième biopsie le 22.12.67 confirmait la présence d'une cirrhose post-hépatitique évoquée cliniquement sur un gros foie devenu dur.

Durant les cinq mois d'hospitalisation Anne a reçu en permanence de la Prednisone et le 7.11. on lui a fait une transfusion. Il faut également signaler l'existence d'une infection biliaire à Proteus, constatée le 12.12.67 (au niveau de la sonde vésiculaire).

Une nette hyperplaquettose a été constatée tout au long de l'hospitalisation; citons quelques résultats de l'hé-mogramme.

Le 21.8.67	4.000.000 (1)	-	27.800 (47)	-	1.406.000
Le 26.8.67	3.510.000 (1)	-	17.600 (50)	-	898.000
Le 18.1.68	4.340.000 (1)	-	20.200 (64)	-	1.019.000
Le 27.2.68	4.030.000	-	17.400 (75)	-	828.000

Cinq études de la crase sanguine se sont révélées normales, exception faite de l'hyperplaquettose et d'un thromboélastogramme effectué le 22.8.67 donnant une constante "r" à 4 min.30 sec. et une constante "am" à 72 mm. (le 26.1., "r" était à 6 min. "am" à 66 mm., avec 800.000 plaquettes /mm³).
Le 4.2.68 une ponction médullaire montre une moelle riche - une répartition normale des différentes lignées sanguines - d'abondants mégacaryocytes paraissant normaux - et l'absence d'élément anormal.

Le 29.1.68 la Sidéramie était à 125 gammas /100 ml.

Le 19.12, alors que la lipémie était supérieure à 11 g/l une chromatographie des lipides montre :

- une énorme tache de triglycérides
- une augmentation importante des lecithines et des sphingomyélines
- une augmentation modérée des lyso-lecithines.

oOo

OBSERVATION 38 - S.... Myriame née le 28.8.67.

Nourrisson atteint d'une atrésie des voies biliaires.

Au 2e jour de la vie apparaît un ictère qui va nécessiter au 5e jour une exsanguino-transfusion. (Il n'y a pas d'incompatibilité sanguine foeto-maternelle).

Par la suite l'ictère fonce progressivement, s'accompagne à l'âge de 6 semaines de selles décolorées et d'une hépatosplénomégalie discrète.

Le bilan fonctionnel hépatique montre une rétention biliaire nette avec hyperbilirubinémie à majorité libre - des tests de floculation normaux (sauf le test de Burstein) - et une très discrète augmentation des transaminases.

Le Rose Bengale n'est retrouvé que dans la proportion de 1,2 % dans les selles de 48 heures après l'injection.

Une ponction-biopsie hépatique montre une cholostase avec nombreux néo-canalicules biliaires évoquant plutôt une malformation biliaire.

L'ictère persiste, aussi intense, le foie grossit et devient dur. Le 6.12.67 est faite une laparotomie qui permet de voir une ébauche de vésicule vide de bile, de faire une cholangiographie qui opacifie des voies biliaires filiformes mais perméables, d'effectuer une biopsie hépatique qui montre une cirrhose.

L'enfant est depuis le 27.10. sous Prednisone.

Une nouvelle laparotomie faite le 22.3.68 montre que l'atresie des voies biliaires est identique et que la cirrhose du foie a nettement progressé.

Le 21. 9.67 3.850.000 (0,96) - 6.000 (55) - 200.000

Le 10.10.67 3.200.000 (1) - 10.400 (34) - 570.000

La lipémie était alors à 8,10 g par litre.

Le taux sanguin de Vitamine A à 9 gamma %

L'électrophorèse des lipides montrait :

- une diminution des alpha-lipoprotéines.
- une augmentation des bêta-lipoprotéines.

Le 18.11. plaquettes 760.000/mm³

Les éléments du complexe prothrombique ayant respectivement pour valeur :

- taux de prothrombien 50 %
- taux de proconvertine 81 %
- taux de proaccélérine 85 %.

Taux global du complexe prothrombique : 65 %

(Temps de Quick).

Le 24.1.68 plaquettes 602.000 /mm³

Le 31.1. 4.150.000 (0,98) - 20.000 (75) - 952.000

Le 28.2. 3.960.000 (1) - 14.800 (70) - 774.000

Le 8.1.68 la chromatographie des lipides montre :

- un phosphore lipidique à 200 mg pour 1000
- une augmentation légère des triglycérides
- une augmentation du cholestérol libre et estérifié
- une augmentation des phospholipides : lecithines, lysolecithines et sphingomyélines.

ooo

OBSERVATION 39 - C.... Christèle née le 7.8.1967.

C'est un nourrisson d'aspect dysmorphique, avec un visage piriforme, un peu carré, des grosses joues et des yeux globuleux.

On note un pli palmaire transverse avec anomalies des dermatoglyphes et un angiome tubéreux de la paupière supérieure gauche.

Elle est aveugle car frappée d'une rétinite atrophique et pigmentaire, laquelle, jointe à des anomalies de l'électro-rétinogramme et des potentiels évoqués visuels, a fait porter le diagnostic de dégénérescence tapéto-rétinienne (Pr. Sarraux).

Elle est sourde, et son développement psycho-moteur est retardé. Les radiographies de son crâne sont normales de même que son électro-encéphalogramme et son électro-myogramme. A l'encéphalographie gazeuse il n'existe pas d'image anormale. La ponction lombaire ramène un liquide céphalo-rachidien normal.

Du point de vue rénal, on a noté une albuminurie modeste et partiellement régressive, sans hématurie, sans perturbation ionique ni trouble de la concentration-dilution urinaire. L'urographie est normale, de même que la ponction-biopsie rénale.

Tardivement, à la septième semaine, elle a présenté une hépatite dont l'évolution est cirrhogène.

Par ailleurs on a noté une hypercalcémie (maximum à 110 mg/1) ayant diminué sous Prednisone pour augmenter ensuite (112 mg/1) et enfin disparaître. A cette hypercalcémie ont été associées une hypermagnésémie transitoire - une dysgénésie épiphysaire sans anomalie du réflexogramme achilléen.

La chromatographie des acides aminés urinaires est normale de même que le caryotype. La réaction de Bordet-Wassermann est négative. Il n'y a pas de sulfatides dans les urines et l'épreuve de charge en fructose est normale.

Toutes ces perturbations sont peut-être en rapport avec une embryopathie. Les réactions sérologiques de la toxoplasmose de la rubéole et la réaction de Paul et Bunuel sont négatives, de même que la recherche d'inclusions cyto-mégaliqes et l'enquête virologique.

A sa sortie du service le 20.3.67, on remarque une tache achromique sur la jambe gauche, circonstance qui nous fait retenir la possibilité d'une sclérose tubéreuse de Bourneville.

Tout au long de son hospitalisation on a constaté une hyperplaquettose qui semble avoir disparu en même temps que l'ictère et l'augmentation des lysolécithines.

Le 31.10.67 3.640.000 (1,15) - 8.000 (29) - 1.064.000

Le 8.11.67 4.020.000 (1,05) - 16.800 (20) - 1.480.000

Réticulocytes : 3,2 %

Pas de corps de Joly

Le 8.12. 4.300.000 (0,94) - 8.000 (49) - 942.000

79 % d'acanthocytes

Le 12.1. 72 % d'acanthocytes.

Le 22.11. plaquettes 892.000 /mm³

Le 4.3. 4.130.000 (0,96) - 8.000 (35) - 586.000

Réticulocytes : 1,6 %

Acanthocytes : 11 %

Le 20.12. a été fait un médullogramme qui montre une moelle riche avec 21,5 % de normoblastes - quelques mégacaryocytes paraissant normaux - aucun élément anormal n'a été constaté.

Le 30.10. une étude de la crase sanguine montrait comme seules anomalies : une rétraction du caillot un peu diminuée et des constantes du thromboélastogramme à 5 min. pour "r"

et 74 mm. pour "am".

Par ailleurs il y eut une nette augmentation des lyso-lécithines.

Le 8.1.68 une nouvelle chromatographie des lipides ne montrait qu'une diminution légère du cholestérol libre et estérifié - une diminution des triglycérides - et des phospholipides normaux.

oOo

Quelles premières conclusions peut-on tirer de ces observations d'hyperplaquettose de l'enfant ?

Certes, de prime abord elles semblent s'observer dans nombre de circonstances sans qu'on ait un fil conducteur pour les réunir, et c'est pourquoi nous les avons un peu arbitrairement classées en catégories.

Une première remarque s'impose quant à leur âge de survenue.

Ces hyperplaquettoses semblent tout particulièrement fréquentes au premier âge de la vie car dans cette série où un grand éventail d'âge est représenté, près de la moitié des cas (18 sur 39) concerne des nourrissons.

Hormis les suites de splénectomie où l'hyperplaquettose est une manifestation connue et les observations 14 et 15 où il existait des ecchymoses et du purpura, rien ne semblait cliniquement indiquer qu'il puisse exister une hyperplaquettose. De même dans aucune observation nous ne pouvons rattacher à l'hyperplaquettose la présence d'une hépatomégalie, d'une splénomégalie ou d'adénopathies; si tant est qu'on ait constaté leur présence. Le plus souvent l'hyperplaquettose est donc de découverte fortuite.

Si, le plus souvent, l'hyperplaquettose, d'autant plus qu'elle est modérée et transitoire, ne semble avoir aucune conséquence pathologique; dans deux cas au moins de cette série

d'enfants malades elle s'est compliquée. Dans l'observation 5 il s'agit d'un syndrome de polythrombose artérielle qui a entraîné la mort malgré le traitement anticoagulant, et rien cliniquement ne nous laissait prévoir une telle évolution. Dans l'observation 35 il est fort probable que l'hyperplaquetose a été un facteur aggravant dans la survenue de la gangrène. Enfin dans l'observation 4 l'hématurie semble plus une complication de l'angiomatose ou surtout du traitement anticoagulant, plutôt qu'une conséquence de l'hyperplaquetose.

Cette tendance à l'hypercoagulabilité ne se manifeste pas dans les examens courants de la coagulation sanguine, sinon parfois par une diminution de la rétraction du caillot. Mais l'examen le plus utile en ce domaine semble être le thromboélastogramme où l'écartement très brusque et l'élargissement des deux branches du fuseau (augmentation de la constante "am") avec une valeur normale de "r", réalise un aspect hautement caractéristique.

Quant aux tentatives thérapeutiques, que ce soit un Antiprothrombique dans l'observation 31, l'Héparine dans l'observation 5, ces médicaments ne nous ont pas semblé, dans ces deux cas, d'un effet curatif remarquable; c'est un argument de plus pour instituer ce traitement à titre préventif.

Enfin, sans entrer pour l'instant dans le détail des circonstances au cours desquelles il est possible d'observer une hyperplaquetose, notons pour l'instant uniquement que l'on

peut retenir parmi ces circonstances :

- la splénectomie : observations 1, 2, 3, 4, 5.
- L'asplénie : observation 28.
- la période post-opératoire : observations 6 et 20.
- une hémorragie récente : observations 7, 8 et 9.
- une anémie en cours de réparation : observations 10, 11 et 12.
- une hypochromie, une hyposidérémie : observations 13, 14, 15, 16, 17 et peut-être 18, 22 et 27.
- l'infection : observations 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 et peut-être 7, 18 et 19.
- les processus inflammatoires : observations 29, 30 et 31.
- la période de récupération d'un chiffre plaquettaire normal après thrombopénie (notamment après exsanguino-transfusion) : observations 6 et 12.
- la phase de récupération d'une aplasie médullaire : observations 31, 32 et 33.
- des troubles vaso-moteurs : observations 35 et 36.
- une hyperlipémie : observations 37, 38 et 39.

Soulignons également que plusieurs de ces "circonstances" favorisant la survenue des thrombocytoses sont associées dans bon nombre de nos observations, notamment hypochromie et infection, asplénie et infection.

Dans le but d'apprécier avant tout la fréquence des hyperplaquettoses chez l'enfant, nous avons analysés les résultats des examens de la crase sanguine effectués au Centre Départemental de Transfusion Sanguine de la Seine durant l'année 1967.

Ces examens ont été demandés parfois chez des malades qui avaient des anomalies cliniques hématologiques, mais le plus souvent ils ont été faits à titre de bilan d'une maladie ou surtout comme examen préopératoire (notamment avant biopsie). En outre il est parfois arrivé, mais c'est assez rare, que ces examens aient été répétés chez un même malade; nous n'avons cependant considéré que le chiffre global des examens, sans soustraire ceux qui ont été répétés. Ces deux notions doivent rester présentes à l'esprit pour interpréter les chiffres de fréquence des hyperplaquettoses que nous allons présenter, chiffres qui ont surtout à notre sens une valeur de comparaison pour les différents âges de la vie.

Durant cette année 1967 :

6.939 numérations de plaquettes ont ainsi été faites au Centre Départemental de Transfusion de la Seine

- . 4.755 l'ont été chez des adultes
- . 1.644 chez des enfants.

- Parmi ces 6.939 numérations plaquettaires on relève 449 fois un chiffre de plaquettes supérieur à 500.000/mm³ et ces hyperplaquettoses se répartissent en :

- . 194 cas chez des adultes (plus de 16 ans)

- . 255 cas chez des enfants
dont 106 cas chez des enfants âgés de 18 mois
à 16 ans
136 cas chez des nourrissons (15 jours à
18 mois)
13 cas chez des nouveaux-nés.

Ainsi dans cette série de malades la fréquence des hyperplaquettoses (plus de 500.000 plaquettes/mm³) s'établit

- . chez l'adulte à 1 cas sur 24 malades, soit 4 %
- . chez l'enfant à 1 cas sur 6, 5 , soit 15%

D'autre part, durant le premier trimestre de cette année 1967, 419 examens ont été faits à des enfants et on a retrouvé chez eux 66 cas d'hyperplaquettoses, soit 1 fois sur 6,7, ou encore 16 % des cas. Et dans le détail, sur ces 419 examens :

- . 249 ont été faits à des enfants âgés de 18 mois
à 16 ans;
parmi eux on relève 25 cas d'hyperplaquettose,
soit 1 fois sur 10, soit dans 10% des cas
- . 108 ont été faits chez des nourrissons;
parmi eux on note 35 cas d'hyperplaquettose,
soit 1 fois sur 3, soit dans 32% des cas.
- . 62 ont été faits chez des nouveaux-nés;
parmi eux on note 6 cas d'hyperplaquettose,
soit 1 fois sur 10, soit dans 10% des cas.

Ainsi dans cette série d'examens, les hyperplaquettoses sont non seulement plus fréquentes chez l'enfant qu'à l'âge adulte, mais elles sont surtout très fréquentes chez le nourrisson.

En outre les augmentations du chiffre des plaquettes sont souvent modérées, car sur les 255 cas d'hyperplaquettoses de l'enfant 146 ne dépassent pas 600.000 plaquettes/mm³.

On ne relève aucun cas de thrombocythémie chez l'enfant; et, chez 6 enfants seulement, l'hyperplaquettose dépasse 1.000.000/mm³ : ce sont les enfants de nos observations 4, 28 et 39, ainsi que 3 nourrissons (l'un suspect de tumeur hépatique, l'autre atteint d'histiocytose et anémique, quant au dernier on n'a pas de précisions sur sa maladie).

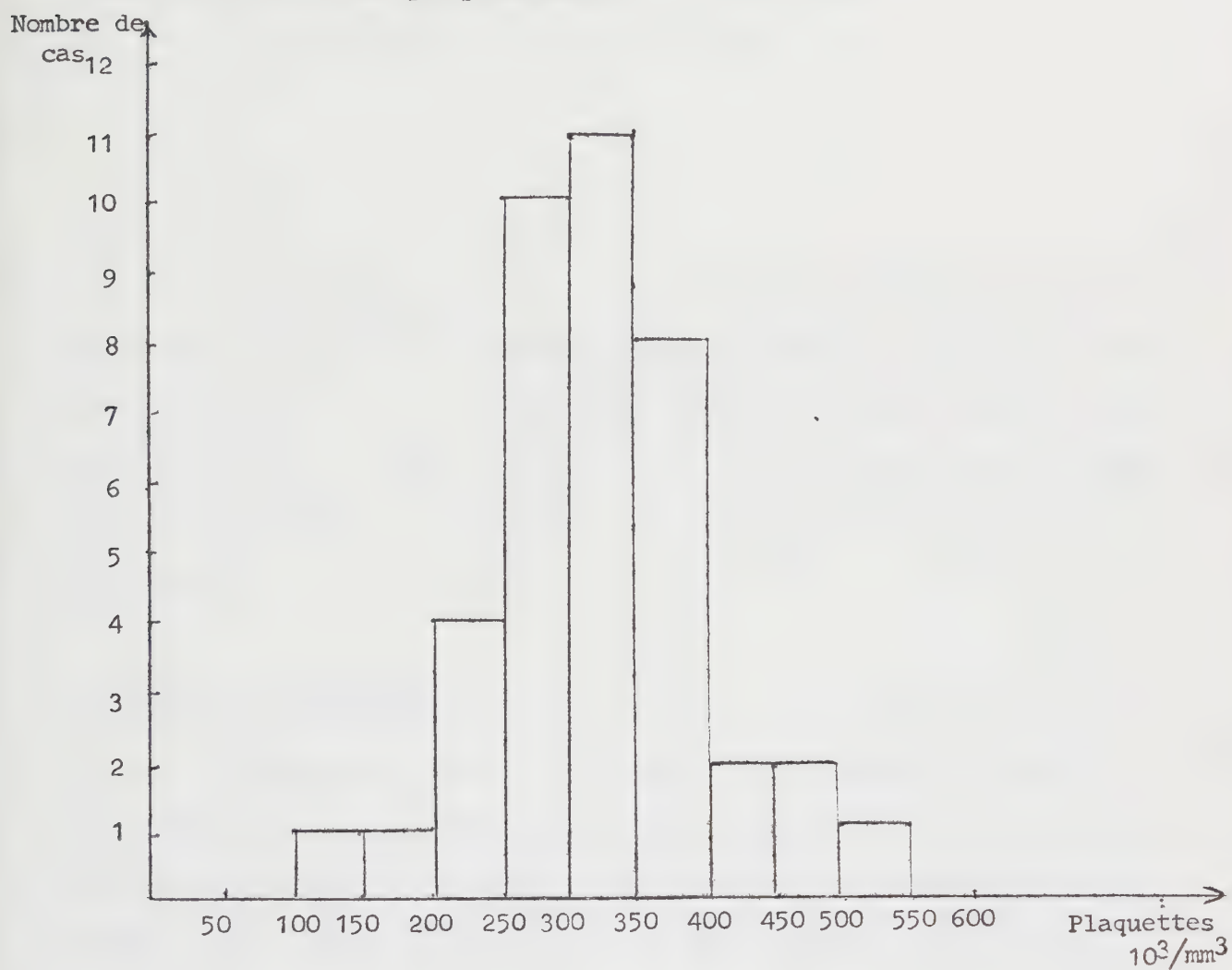
Enfin chez bon nombre de ces enfants atteints de thrombocytose nous avons quelques précisions diagnostiques et il est ainsi intéressant de relever certaines rotations.

- Sur les 13 nouveaux-nés atteints de thrombocytose :
 - . 5 souffraient d'une maladie hémorragique néonatale.
 - . 2 étaient atteints de syphilis congénitale.
- Sur les 136 nourrissons porteurs d'une hyperplaquettose
 - . 13 avaient un ictère prolongé.
 - . 10 avaient un hématome sous-dural.
 - . 4 avaient une anémie hémolytique (dont une anémie de BLACKFAN-DIAMOND).
 - . 3 étaient hémophiles et avaient saigné dans les jours qui précédaient l'examen.

- . 3 avaient une infection urinaire.
- Sur les 106 enfants atteints de thrombocytose :
 - . 9 avaient un syndrome néphrotique.
 - . 2 avaient un ictère prolongé.
 - . 8 avaient un purpura rhumatoïde, le plus souvent avec des manifestations hémorragiques (meloena, hématurie).
 - . 2 avaient une maladie de Still.
 - . un enfant était atteint de recto-colite ulcéro-hémorragique et on suspectait chez lui une thrombose des veines abdominales profondes.

oOo

Représentation graphique des résultats de numérations
des plaquettes de sang capillaire effectuées chez 40 nourrissons
convalescents, en pouponnière.



Ces résultats montrent que chez le nourrisson normal
le chiffre des plaquettes est situé le plus souvent entre
200.000 et 400.000/mm³; et qu'en tous cas l'hyperplaquettose
est du domaine pathologique.



REVUE DE LA LITTERATURE MEDICALE

Avant d'aborder les données de la littérature médicale concernant les hyperplaquettoses chez l'adulte d'une part, chez l'enfant d'autre part, il convient de rappeler les données connues en matière de physiologie plaquettaire et surtout d'envisager les mécanismes de régulation du chiffre des plaquettes circulantes.

ORIGINE DES PLAQUETTES.

Alors que chez le fœtus l'hématopoïèse se fait initialement dans la membrane vitelline puis dans le foie et la rate et enfin dans la moelle, chez l'enfant l'hématopoïèse est exclusivement médullaire dès les 2^e et 3^e semaines de la vie.

Il est définitivement prouvé que les plaquettes naissent de la lignée mégacaryocytaire.

L'origine de ces mégacaryocytes est discutée :

- hémocytoblaste (Ferrata)
- myéloblaste (Naegeli)
- fusion de plusieurs cellules réticulaires.

On a pu retrouver des mégacaryocytes ailleurs que dans la moelle et notamment dans les poumons; mais de toute façon il s'agit de quantité infime et très probablement de cellules "échappées de la moelle" qui terminent leur maturation dans le poumon (filtre qui les a arrêtées).

Les plaquettes naissent donc pour l'essentiel de la lignée mégacaryocytaire médullaire.

Le mégacaryoblaste cellule initiale de la lignée mégacaryocytaire donne naissance au promégacaryocyte duquel est issu le mégacaryocyte, dont il existe 3 types I, II, III, selon le degré de maturation. Beaucoup de ces mégacaryocytes contiennent des plaquettes intracytoplasmiques qu'ils peuvent libérer; c'est pourquoi on les appelle mégacaryocytes plaquetto-gènes.

Pour apprécier l'activité de la lignée mégacaryocytaire on peut, grâce à la simple ponction sternale, apprécier la richesse de la moelle en mégacaryocytes. Mais une étude plus précise nécessite des biopsies médullaires qui permettent seules de chiffrer :

- le nombre total de mégacaryocytes, ou plus précisément leur "densité".

le pourcentage des différentes formes de la lignée mégacaryocytaire.

Et c'est ainsi que l'on pourra constater ;

- une augmentation totale du chiffre des mégacaryocytes (rarement réalisée).

- une stimulation de la libération des plaquettes (diminution du pourcentage des mégacaryocytes plaquetto-gènes)
- une activation de la maturation des éléments plaquet-taires (augmentation du pourcentage des formes jeunes - puis dans un second temps des formes plus âgées).

A partir de ces notions De La FUENTE a ainsi établi des formules basées sur le pourcentage relatif des différents éléments de la lignée, afin d'apprécier l'activité plaquetto-gène médullaire.

L'analyse plus précise de l'activité mégacaryocytaire par élément radio-marqué est une méthode actuellement à l'étude.

LES PLAQUETTES CIRCULANTES.

Elles sont libérées à partir des mégacaryocytes throm-bocytogènes par fragmentation du cytoplasme. Elles circulent dans le lit vasculaire. Certaines sont mises en réserve dans la rate (pool de réserve mobilisable par spléno-contraction adrénal-inique et dont l'importance est directement fonction du volume de la rate) et peut être dans d'autres organes tels le poumon, le foie. Il y a des échanges constants entre le pool de réserve et le pool circulant. La durée de vie moyenne des plaquettes est d'environ 10 jours.

LA DESTINEE DES PLAQUETTES.

Elle peut alors être orientée selon 4 modalités :

- 1°) participation à la coagulation intra-vasculaire
- 2°) utilisation à la formation du caillot sanguin

Il faut rappeler à ce propos queles plaquettes agissent aux 3 stades de la coagulation sanguine;

- au stade endothélio-vasculaire

grâce à la sérotonine adsorbée sur les plaquettes

- au temps plaquettaire

qui met en jeu les propriétés : d'adhésivité
: d'étalement
: d'agglutinabilité

des plaquettes

qui réalise la métamorphose visqueuse aboutissant
au clou plaquettaire.

- au temps plasmatique

grâce surtout au facteur thromboplastique
(ou facteur plaquettaire 3)

- 3°) maintien de l'intégrité de la paroi capillaire

Fonction dévolue aux plaquettes qui explique
qu'en cas d'afibrinogénie on peut ne pas observer
de purpura.

- 4°) destruction par le système réticulo-endothélial.

(la rate essentiellement)

Phénomène prouvé par des études après injections
de plaquettes marquées au radio-soufre.

REGULATION DU CHIFFRE DES PLAQUETTES CIRCULANTES.

Le cycle de vie plaquettaire est normalement maintenu à un niveau constant qui explique que le chiffre des plaquettes circulantes constitue une des normes de l'homéostasie.

Ceci suppose une régulation souple que l'on peut facilement mettre en jeu par exemple en injectant du sang isogroupe enrichi en plaquettes ou, à l'inverse, déplaquetté (c'est la technique de thrombocytophérèse proposée par COLMAN comme traitement des thrombocytoses). Ce qui entraîne dans le premier cas, une inhibition de la thrombopoïèse, dans le deuxième cas au contraire, une stimulation de la thrombopoïèse. De telles modifications, analogues à celles résultant du mécanisme de feedback supposé régler le taux de certaines hormones circulantes, ont fait évoquer à C.A. FINCH une régulation de la thrombopoïèse en fonction du chiffre des plaquettes circulantes.

Quoi qu'il en soit le mécanisme exact de cette régulation est encore très mal connu.

De nombreux arguments plaident cependant pour l'existence d'intermédiaires humoraux de stimulation de la thrombopoïèse : les thrombopoïétines. Il faut entre autres citer la belle observation de SCHULMAN qui rapporte un cas de thrombopénie prolongée ayant subi une splenectomie sans résultat. Les seules augmentations importantes et d'ailleurs transitoires (10 jours) du chiffre des plaquettes furent obtenues après

transfusion. On notait à l'occasion des transfusions une considérable augmentation des mégacaryocytes plaquetto-gènes, ce qui suggère un effet de maturation des mégacaryocytes. D'autre part avant la splénectomie, la transfusion amenait une augmentation moins forte et moins durable du nombre des plaquettes, sans doute du fait d'une activité antithrombopoïétique de la rate (hypersplénisme).

Pour MARKOSSIAN et GRATCHEVA il semblerait exister 2 types de thrombopoïétines :

- l'une d'action rapide (thrombopoïétine C)
d'origine splénique.
stimulerait la libération des plaquettes à partir des mégacaryocytes plaquetto-gènes d'origine médullaire.
- l'autre d'action plus lente (thrombopoïétine K)
d'origine mal connue, peut-être extra-splénique
stimulerait la maturation mégacaryocytaire.

La où les thrombopoïétines seraient des macroprotéïnes qui migrent avec les béta-globulines,
qui sont détruites par la chaleur : 1 minute à 100°C

30 minutes à 56°C

48-72 heures à 40°C

MOOLTEN décrit d'autre part une thrombocytosine, lipide organique présent dans le tissu sous-cutané et la rate, et capable d'induire une thrombocytose. Pour F.H. CHENG et

B. STEINBERG (cités par ODELL et Mc DONALD) une fraction de thrombopoïétine serait une Lipoprotéine.

D'autre part le sérum normal pourrait contenir un facteur inhibiteur (une anti-thrombopoïétine) elle aussi thermolabile.

Dans certaines circonstances pathologiques cette anti-thrombopoïétine peut être sécrétée en excès; c'est le cas des hypersplénismes et cette circonstance suggère l'origine splénique de cette anti-thrombopoïétine.

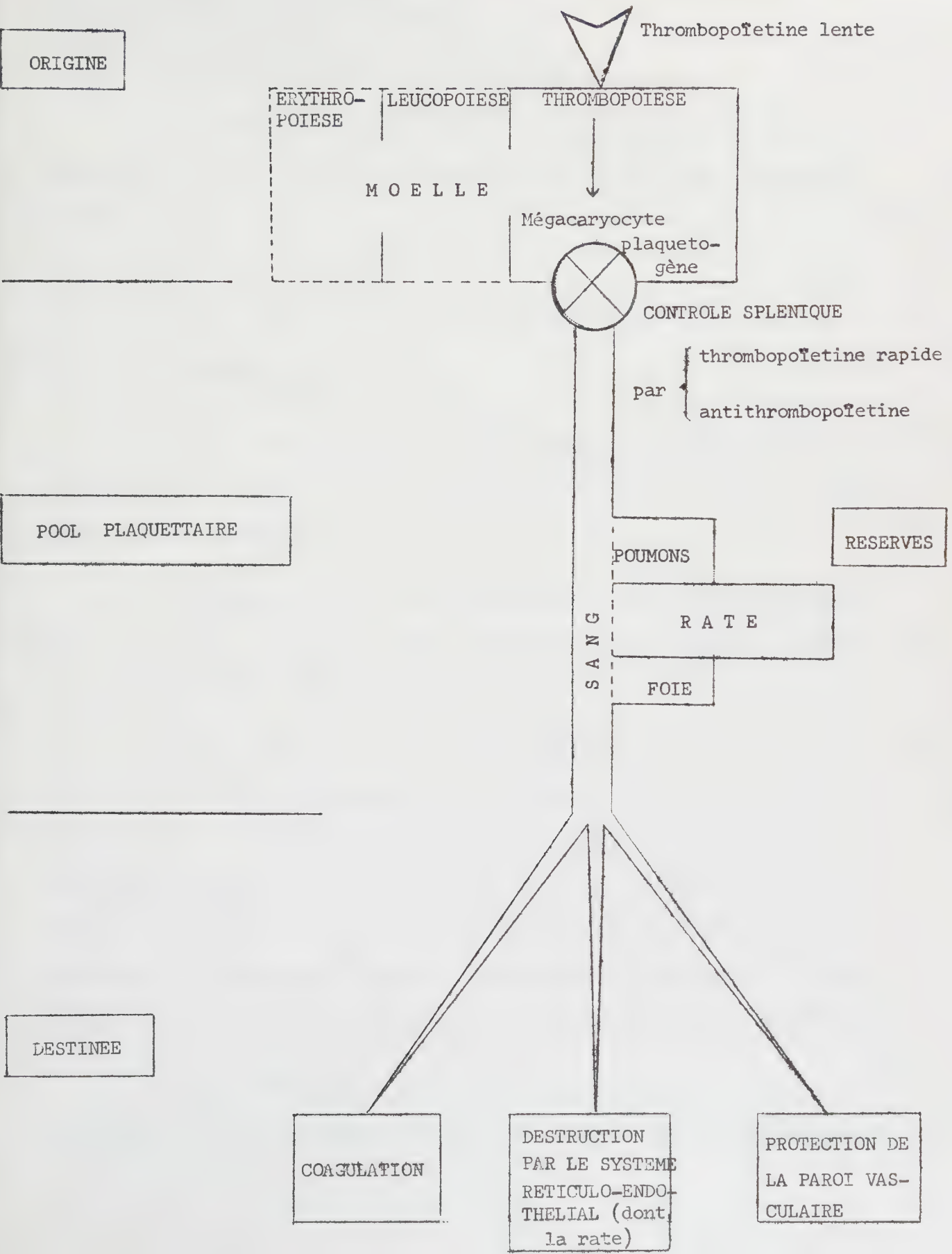
Pour KELEMEN il pourrait ainsi exister un équilibre biologique entre thrombopoïétine (s) et anti-thrombopoïétine. Cet équilibre pourrait être détruit dans certaines circonstances pathologiques.

Cet équilibre étant peut-être sous le contrôle de stimulations nerveuses ou humorales (ACTH, Corticoides, Adréline, Sérotonine) comme l'évoquent MARKOSSIAN et CRATCHEVA.

Il convient de souligner que, dans cette conception de régulation du chiffre des plaquettes par l'intermédiaire des thrombopoïétines, on retrouve un organe essentiel dans la formation de ces intermédiaires humoraux : c'est la rate.

On peut ainsi résumer cette conception par un schéma.

- L'EQUILIBRE PLAQUETTAIRE -



LES HYPERPLAQUETTOSES DE L'ADULTE
et LES HYPERPLAQUETTOSES EXPERIMENTALES.

L'augmentation du chiffre des plaquettes circulantes chez l'adulte a surtout été étudiée dans deux cadres particuliers :

- les thrombocytémies
- les hyperplaquettoses post-splénectomie.

A/ Les thrombocytémies.

Sont évoquées devant une augmentation très importante (supérieure à 1 million de plaquettes par mm^3) et durable, prolongée des plaquettes.

Elles peuvent être entièrement latentes ou s'accompagner de signes cliniques: essentiellement splénomégalie modérée - et parfois hépatomégalie - douleurs osseuses.

Elles peuvent surtout occasionner des complications, qui sont d'ailleurs bien souvent l'occasion de la découverte de la maladie. Ces accidents sont de deux types : hémorragies surtout (et l'on parle alors de thrombocytémie hémorragique), qui sont fréquentes, spontanées, de quantité variable, de siège quelconque : sous-cutané (ecchymoses et hématomes - mais pas de pétéchiés), muqueux (digestif), cérébral.

Les thromboses sont plus rares, artérielles ou surtout veineuses; elles peuvent affecter n'importe quel territoire mais

sont surtout de siège portal.

L'augmentation du chiffre des plaquettes sanguines est toujours très net, et ces plaquettes s'agglomèrent facilement en énormes amas; il y a une nette dysmorphie plaquettaire, une anisocytose avec mégathrombocytes. Les modifications des deux autres séries sanguines sont absentes ou négligeables en cas de thrombocytémie essentielle.

L'adhésivité des plaquettes est diminuée et leur teneur en 5 hydroxytryptamine et en ATP est diminuée.

La moelle osseuse est généralement riche, et l'on y note une hyperplasie mégacaryocytaire avec aspect de mégacaryocytes thrombocytogènes.

On a cherché dans une perturbation de la crase sanguine l'explication des hémorragies des thrombocytémies. Et si l'on a pu noter de nombreuses anomalies, elles ne sont nullement constantes. J.P. SOULIER a surtout insisté sur les troubles de la thromboplastinoformation. On a décrit également des déficits en prothrombine - proconvertine et surtout proaccélélerine, la présence d'anticoagulants, l'existence d'une fibrinolyse.

Il faut insister sur le fait que d'une part, les tests courants de coagulation sont pu ou pas perturbés, et que la perturbation la plus caractéristique est celle du thromboélastogramme : "r" est normal mais "am" est très augmenté avec parfois

aspect en goulot de bouteille (aspect qui a d'autant plus de valeur que la fibrinémie est normale). D'autre part, toutes les perturbations sont variables d'un malade à l'autre et parfois même d'un moment à l'autre chez le même malade; mais de toutes manières ces anomalies disparaissent lorsqu'on corrige la thrombocytemie. Enfin ces perturbations expliquent difficilement à elles seules le saignement, et l'opinion généralement admise est que ce saignement est la conséquence de ruptures vasculaires à la suite de thromboses capillaire ou veineuse (avec parfois phénomène de coagulation intra-vasculaire).

Ces thrombocytemies s'observent essentiellement après 40 ans. Elles sont parfois secondaires à une maladie de Vaquez - à une leucémie myéloïde - à une splénomégalie myéloïde (ou ostéomyélosclérose). Ailleurs elles apparaissent essentielles.

Beaucoup d'auteurs, par analogie avec les proliférations de la série sanguine rouge et de la série blanche, rangent la thrombocytemie essentielle, maladie constamment fatale à long terme, dans le cadre des syndromes myéloprolifératifs.

Le traitement des thrombocytemies essentielles est représenté essentiellement par le phosphore radio actif à la dose de 1 millicurie pour 10 kg de poids, dont l'effet est apprécié au bout de 4 semaines et se maintient 6 mois à 3 ans. Ce traitement par radio-élément n'est indiqué que si le chiffre des plaquettes est nettement élevé, s'il n'y a ni anémie ni leucopénie et si surviennent des accidents. C'est surtout la

survenue de ces accidents qui peut réclamer l'usage du traitement anticoagulant (essentieilement l'Héparine) lequel est toujours très délicat à manier.

B/ Après splénectomie.

On observe très fréquemment (dans plus de la moitié des cas) une thrombocytose généralement précoce, parfois immédiate, et de durée souvent longue; quelques mois (deux à quatre) voire quelques années.

Cette thrombocytose s'accompagne d'une anémie modérée et d'une hyperleucocytose, toutes deux transitoires. Elle ne donne habituellement lieu à aucune manifestation clinique; mais parfois on a pu observer :

..une fièvre plus ou moins prolongée

des thromboses notamment dans le territoire portal

des hémorragies notamment hématome de la loge splénique.

Toutes ces manifestations invitent bien évidemment à un traitement de l'hyperplaquettose. Certains font d'ailleurs systématiquement un traitement anticoagulant dès qu'apparaît une hyperplaquettose (à condition qu'il qu'il n'existe pas d'hypofibrinémie). Ces manifestations secondaires à la splénectomie sont d'autant plus marquées que la rate enlevée était plus pathologique (splénectomie pour hypersplénisme - pour hypertension portale ou syndrome de Banti). Et d'une manière générale elles sont d'autant plus nettes que la moelle était

plus riche avant splénectomie (les splénectomies pour pancytopenie à moelle pauvre ne donnent pas lieu à ces manifestations), qu'il existait un hypersplénisme.

On explique cette thrombocytose post-splénectomie par le fait que cette splénectomie libérerait le freinage normalement exercé par la rate sur la thrombopoïèse médullaire. Cette libération est immédiate car on a pu observer l'arrêt instantané d'hémorragies dès ligature du pédicule splénique au cours des splénectomies pour thrombocytopénie.

L'expérimentation chez l'animal confirme ces données et montre chez le lapin (VERGER) que l'augmentation du taux des plaquettes sanguines est précédée d'une augmentation du pourcentage des mégacaryocytes à formation plaquettaire - que ce maximum de la hausse des plaquettes est généralement suivi d'une augmentation sensible du nombre des noyaux nus (provenant sans doute de mégacaryocytes arrivés à leur stade ultime de maturation).

Un autre mécanisme peut être invoqué, mais il joue sans doute un rôle moindre, c'est la suppression du rôle de captation des plaquettes par la rate (pour leur mise en réserve et pour leur destruction).

Les opinions sont très partagées sur l'existence de modifications fonctionnelles des plaquettes après splénectomie.

Pour MAC CLURE, l'adhésivité des plaquettes serait normale de même que l'activité thromboplastique plaquettaire, mais les plaquettes auraient un taux faible de 5 HT et d'ATP.

En dehors des hyperplaquettoses des thrombocytemiques et des splénectomisés, les circonstances où l'on observe les thrombocytoses sont, chez l'adulte, très variées et nous les avons classées en :

- période post-opératoire et autres "ambiance chirurgicale" que réalisent :

Les traumatismes et les fractures

L'accouchement

Les brûlures

- hémorragie et anémies.
- infection.
- hyperplaquettoses post thérapeutiques.

toutes circonstances que nous allons étudier successivement.

A - Les thrombocytoses sont observées de manière courante en période post-opératoire et ont depuis longtemps été étudiées. Etant donné la tendance à l'hypercoagulabilité qu'elles entraînent, elles sont un facteur certain de thrombose post-opératoire; la preuve en est que la date de survenue de ces thrombocytoses coïncide avec celle des thromboses veineuses post-opératoires. (PEPPER et LINDSAY).

On observe généralement après les interventions chirurgicales une diminution des plaquettes dans les 2 ou 3 premiers jours; suivie d'une réascension du chiffre des plaquettes qui atteint la normale vers le 5e jour, puis dépasse ce chiffre, atteint un maximum le 10e jour, maximum qui correspond au maximum de fréquence des embolies pulmonaires (KERHULAS et coll) et revient secondairement à la normale vers le 15e jour.

Le mécanisme de cette hyperplaquettose post-opératoire est discuté.

Le premier point est que cette thrombocytose fait suite à une thrombopénie, qu'elle apparaît donc comme une thrombocytose réactionnelle, de compensation. Les examens de la moelle effectués par KERHULAS semblent confirmer cette notion. Il constate dans les premiers jours post-opératoires d'une part une diminution de la libération des plaquettes dans la circulation (augmentation de la teneur en plaquettes des mégacaryocytes), d'autre part une augmentation de la production mégacaryocytaire (augmentation du pourcentage des formes jeunes de mégacaryocytes) sans que change le nombre total de mégacaryocytes. D'autre part, examinant au 10 e jour post-opératoire la moelle de 13 opérés, il constate une activité mégacaryocytaire accrue.

Reste à expliquer le mécanisme de cette thrombopénie initiale. Les hypothèses sont multiples :

- perte de plaquettes par hémorragie.

- consommation des plaquettes par coagulation dans la plaie opératoire (ZUCKER)

- attrition, destruction tissulaire qui serait en soi capable pour WRIGHT d'induire une thrombocytose.

Il est à remarquer qu'il n'y a aucune corrélation entre l'importance de l'opération et le degré de la thrombocytose associée (ADAMS).

- augmentation de l'ACTH et par suite augmentation des 17 OH corticoïdes induite par le stress chirurgical (ceci a été prouvé par l'augmentation des eosinophiles et les dosages des éliminations stéroïdes urinaires et de l'ACTH plasmatique), qui serait capable à elle seule d'induire une thrombopénie (WILLIAMS).

Du traumatisme opératoire il faut rapprocher le traumatisme simple qui en soi est aussi un facteur connu de thrombocytose.

Après une fracture, le taux des plaquettes s'accroît jusqu'à un maximum entre le 4e et le 10e jours (surtout après fracture du col du fémur : GALLOWAY).

Les thrombocytoses des Brûlés ont été étudiées par MONTEIL et coll qui ont observé comme en période post-opératoire une thrombopénie les premiers jours - puis une thrombocytose qui atteint son maximum entre le 15e et le 30e jour. Cette hyperplaquettose peut s'observer en dehors de tout acte

chirurgical (excision ou greffe) mais est constamment exacerbée par une intervention. Des interventions chirurgicales successives entretiennent des chiffres de plaquettes élevés; le chiffre des plaquettes ne revient à la normale qu'après la dernière agression chirurgicale.

B - Thrombocytoses post-hémorragiques;

Une hémorragie aiguë produit le même type de modification dans le chiffre des plaquettes que celle qu'on observe en période post-opératoire.

Ce phénomène a été bien observé par DESFORGES à la suite des hémorragies gastro-duodénales où il note une thrombopénie les premiers jours qui suivent l'hémorragie (6 jours après une hémorragie importante isolée, 3 jours après l'arrêt d'un saignement prolongé) - puis une thrombocytose. Les mêmes mécanismes semblent en cause que dans les thrombopénies post-opératoires avec thrombocytose réactionnelle secondaire.

- l'hémorragie à elle seule ne suffit pas à expliquer la thrombopénie car il n'y a aucune corrélation entre l'abondance de la première et l'importance de la seconde,

- une éventuelle thrombopénie post-transfusionnelle n'est pas non plus en cause, car la thrombopénie s'observe même en l'absence de transfusion.

- on ne peut non plus invoquer un facteur sérique thrombopéniant car le plasma de ces malades n'a pas d'effet thrombopéniant.

- si bien qu'on est en droit de se demander si là aussi un facteur hormonal libéré par le stress hémorragique n'est pas en cause.

L'étude expérimentale de ces thrombocytoses post-hémorragiques a été faite chez le rat par ODELL et coll. Ils ont constaté - compte tenu que chez cet animal la rate a une activité hémopoïétique - que le saignement induit une réponse mégacaryocytaire. Le nombre total des mégacaryocytes de la moelle et de la rate augmente, passe par un maximum en 48 heures, et revient à la normale en 72 heures.

D'autre part durant les premiers jours ils notent une augmentation de la proportion des formes jeunes de la lignée mégacaryocytaire (mégacaryoblastes type I) et une diminution durant les 5 premiers jours des formes les plus évoluées de la lignée mégacaryocytaire (MP III). Enfin à partir du 5e jour il y a une forte augmentation des mégacaryocytes plaquetto-gènes type III.

Ils en concluent que dans un premier stade il y a libération des plaquettes à partir des pools de réserve splénique et pulmonaire et à partir des mégacaryocytes plaquetto-gènes, il s'agit d'un petit nombre de plaquettes à vie courte. En même temps la maturation des plaquettes est stimulée, la lignée mégacaryocytaire est accrue en action (on n'a pas encore montré si c'était par hyperproduction à partir de précurseurs ou par multiplication des mégacaryoblastes eux-mêmes). 3 à 5

jours sont nécessaires pour compléter la maturation des mégacaryocytes.

L'hyperplaquettose peut donc être observée dans le cadre des anémies post-hémorragiques.

Et ceci nous conduit aux thrombocytoses des Anémies Ferriprives.

On a décrit au cours des carences en fer des thrombopénies et des thrombocytoses qui toutes deux disparaissent après traitement par le fer par voie buccale ou parentérale.

SCHIOSSER comparant 46 adultes atteints d'anémie (moins de 11 g hémoglobine/100 ml sang ferriprive de toute origine moins de 70 microgrammes de fer pour 100 mm1) a trouvé chez eux un chiffre de plaquettes en moyenne de valeur double ($499.000/mm^3$) de celle d'un lot témoin (244.000).

On voit ainsi poindre l'explication de ces thrombocytoses des anémiques : c'est sans doute la stimulation de l'hématopoïèse qui, par entraînement médullaire, provoque une thrombocytose. Spontanément dans les anémies hypochromes il y a une accélération de l'hématopoïèse - et elle est encore exacerbée par l'administration de fer, plus vite par voie parentérale que par voie buccale où les phénomènes d'absorption (avec parfois une muqueuse intestinale lésée) freinent l'arrivée du fer à la moelle et où les doses journalières sont moindres.

On s'explique ainsi aisément qu'après administration de Vitamine B 12 à un malade atteint de maladie de Biermer on

observe d'abord vers le 6e jour - 8e jour une réticulocytose puis une réparation de l'anémie et une augmentation du chiffre des plaquettes avec éventuellement thrombocytose.

L'anoxie peut être cause de thrombocytose (WINTROBE).

Ainsi observe-t-on en altitude une polyglobulie avec parfois thrombocytose.

Les études expérimentales : arrêt respiratoire et asphyxie chez le chien (IVANITSKI) - séjour en air raréfié chez le lapin - ont confirmé la présence de cette thrombocytose.

C - Les thrombocytoses des Infections.

Depuis HAYEM il est admis que beaucoup de maladies infectieuses s'accompagnent d'une thrombopénie à la phase aiguë, d'une thrombocytose au début de la convalescence. C'est ainsi que l'on peut observer une thrombopénie dans les formes sévères de maladies suivantes : diphtérie - scarlatine - variole - fièvre typhoïde - leptospirose - paludisme - kalaazar.

Une thrombocytose peut s'observer d'emblée dans :

- le choléra, associée à une polyglobulie, et sans doute par hém. concentration.
- la pneumonie
- la tuberculose pulmonaire discrètement évolutive.

Les constatations anatomiques confirment ces données puisque SMITH et BUTCHER trouvent que la moelle des sujets infectés est riche en mégacaryocytes. HEILMEYER et

GOHPBRANDT notent que le nombre des mégacaryocytes est multiplié par 2 ou 3 au cours des infections aiguës, que dans les infections subaiguës la thrombopoïèse est discrètement activée - dans les infections chroniques, c'est l'inverse.

Expérimentalement, chez le chien FEHER et collaborateurs isolent une leucopoïétine par fractionnement au sulfate d'ammonium d'exsudats inflammatoires. L'injection de cette leucopoïétine (L P F de MENKIN) provoque non seulement une augmentation du chiffre des leucocytes du sang circulant, avec augmentation des formes jeunes, mais aussi une augmentation des plaquettes. Cet effet est transitoire, maximum en 3 heures et se maintient quelques heures. Dans la moelle il provoque une hyperplasie des éléments myéloïdes et des mégacaryocytes. Le temps de saignement diminue de manière parallèle à l'élévation des globules blancs et des plaquettes.

D - Particulièrement intéressantes sont aussi

Les Thrombocytoses post-thérapeutiques.

Nombreux sont les médicaments susceptibles d'engendrer une thrombocytose.

Un de ceux dont les effets ont été le plus étudiés est l'Adrénaline. Expérimentalement chez le lapin WRIGHT obtient après injection intra-veineuse d'adrénaline une thrombocytose d'apparition rapide (15 minutes), peu durable (4 heures), sans modification de l'adhésivité; effet qui n'est plus reproductible

après splénectomie, laissant à penser que l'injection d'adrénaline met en circulation des plaquettes mûres emmagasinées dans la rate (spléno-contraction adrénalinique).

Il est à noter que cette interprétation est cependant discutée : chez le rat splénectomisé, qui présente une thrombocytose, OTTIS, 1935, après injection d'adrénaline note que la thrombocytose est encore accentuée. Peut-être convient-il dans ce cas d'invoquer l'existence de rates accessoires.

De même que l'adrénaline, l'Epinéphrine et l'Histamine provoquent également une thrombocytose transitoire, sans doute par spléno-contraction.

Il semble que la PYRIDINE elle, provoque une thrombocytose par un autre mécanisme; par stimulation de la production médullaire, c'est du moins l'opinion de CRONKRITE. Expérimentalement en effet, toujours chez le lapin, WRIGHT, après injection intra-veineuse de pyridine, obtient une thrombocytose d'apparition un peu moins rapide qu'avec l'adrénaline, mais plus importante (le chiffre est doublé en 4 heures), et plus durable (24 heures), avec augmentation de l'adhésivité des plaquettes, effet qui peut être obtenu malgré la splénectomie. Ces plaquettes sont d'autre part plus adhésives que celles obtenues par injection d'adrénaline (ce sont des plaquettes plus jeunes, plus fonctionnelles).

Autre point intéressant de ces expériences, au maximum de la thrombocytose post-opératoire la pyridine n'a plus d'effet

ce qui suggère qu'alors les possibilités de réaction de l'organisme sont à leur maximum.

D'autres médications sont réputées avoir un effet d'augmentation du chiffre des plaquettes :

- l'injection d'Atrophine sous-cutanée peut parfois provoquer une thrombocytose.

- diverses intoxications peuvent aussi provoquer une thrombocytose.

Tétrachlorure de carbone thrombocytose rapide mais transitoire qui dure 1 à 3 jours.

Morphine thrombocytose à la première phase de l'intoxication chez le rat.

- l'irradiation par les rayons Ultra Violets entraîne une thrombocytose (STEINER et GUNN).

-- les rayons x induisent aussi une thrombocytose; celle-ci annonçant généralement une thrombopénie. L'irradiation large comporte un risque d'hypoplasie médullaire qu'il convient de dépister par la surveillance des NFS (globules blancs, lymphocytes). Elle entraîne des modifications du chiffre des plaquettes avec thrombocytose initiale vers le 6e - 10e jour, puis thrombopénie. (COURT BROWN).

Deux effets thérapeutiques semblent importants à considérer ceux de l'ACTH et des Corticoïdes.

Aux dires de J. CHEYMOL l'action stimulante de l'ACTH et de la Cortisone sur la lignée plaquettaire est classique

et c'est probablement la cortisone qui l'exerce dans tous les cas. Une application de cette donnée est la prescription de corticoïdes chez les malades atteints de purpura thrombopénique, essentiel ou symptomatique. Et tout de suite on s'aperçoit par ce biais quel'effet des corticoïdes sur la lignée plaquettaire est variable : si certains malades sont nettement améliorés, chez d'autres la réparation plaquettaire n'est nullement induite, parfois même thrombopénie et syndrome hémorragique sont aggravés. Donc les corticoïdes sont susceptibles d'entraîner une thrombocytose mais aussi, et c'est imprévisible, ils peuvent ne pas influencer sur le chiffre des plaquettes voire induire une thrombopénie.

Toujours est-il que dans certains cas les corticoïdes induisent une thrombocytose. Selon KOLLER et ZOLLIKOFER, l'injection de 25 mg d'ACTH entraîne une augmentation du chiffre des plaquettes lequel peut doubler - ce en 5 à 24 heures - et cet effet se maintient pendant 4 jours.

Cette thrombocytose post-corticoïde est sans doute à l'origine de bon nombre d'accidents thrombo-emboliques qui ont été décrits sous un tel traitement. COSTE et coll. ont eu l'occasion de constater qu'un accident de thrombose survenu au cours d'un traitement par la cortisone coïncidait avec une augmentation des plaquettes (chiffre doublé en quelques jours). C'est pour cette raison que chez les malades qui ont tendance à hypercoaguler et qui sont sous traitement corticoïde, CUSGRIFF conseille d'instituer un traitement anticoagulant à titre préventif.

Mais un autre type de réaction a été décrit par WARREN après injection d'ACTH : c'est une thrombopénie passagère de 3 à 4 jours, suivie éventuellement de thrombocytose. Réaction qui ressemble aux constatations post-opératoires de thrombopénie avec thrombocytose secondaire, ce qui lui fait penser ainsi qu'à ROBSON qu'une hypersecrétion d'hormones corticoïdes est peut-être responsable des modifications du chiffre des plaquettes constatées en période post-opératoire.

Un point encore à préciser avant d'envisager les hyperplaquettooses de l'enfant :

Il est d'usage d'opposer les thrombocytémies définies comme une augmentation importante et permanente du chiffre des plaquettes, et les thrombocytoses augmentation modérée et transitoire des thrombocytes, les secondes étant habituellement bénignes. En pratique cette distinction apparaît quelque peu schématique quand on sait que d'une part, les "thrombocytoses" post-splénectomie peuvent durer plusieurs années, que d'autre part, on n'a souvent pas d'emblée les notions de durée et d'étiologie de l'hyperplaquettoose, et qu'enfin, certaines thrombocytoses (post-opératoires par exemple) peuvent avoir de funestes conséquences.

LES HYPERPLAQUETTOSES DE L'ENFANT.

Les données de la littérature sont en ce domaine très fragmentaire et pour leur donner une unité nous les rapporterons selon le même plan que celles de l'adulte.

A - La thrombocytémie semble rigoureusement exceptionnelle dans l'enfance et nous n'en avons retrouvé que deux observations publiées.

L'une concerne un garçon de 12 ans atteint de lombalgies - de céphalées - d'hémianopsie latérale homonyme gauche puis de paresthésies de la face et du membre supérieur gauche, chez qui THIEFFRY a découvert une hyperplaquettose à 4.000.000/mm³ avec un médullogramme très riche en mégacaryocytes - une agglutination plaquettaire normale.

Traité par le Phosphore 32 le 23.3.54, il a fait une rechute le 16.3.57 avec hyperplaquettose à 4.700.000/mm³, de nouveau hémianopsie gauche et épistaxis ce qui imposa une seconde administration de Phosphore radio-actif.

L'autre observation est celle d'une fillette de 8 ans

vue par SPACH et qui fut hospitalisée le 10.11.1953 pour un épisode d'hémi-parésie droite avec cécité et acrocyanose un mois après la survenue d'un infarctus du myocarde. Le chiffre des plaquettes oscillait entre 900.000 et 1.000.000/mm³. Les plaquettes étaient de taille géante - Il y avait de nombreux mégacaryocytes et beaucoup d'eosinophiles dans le médullogramme. Quatre mois plus tard le chiffre des plaquettes était à 4.000.000/mm³.

En septembre 1954 on note une splénomégalie. Revue à l'âge de 15 ans l'enfant est cliniquement normale mais elle a encore 1.000.000 de plaquettes par mm³.

Il est permis de se demander comme le suggère THIEFFRY, si ces thrombocytémies de l'enfance ne sont pas le prélude à une maladie de Vaquez. Signalons au passage qu'il n'y a habituellement pas d'hyperplaquettose au cours des polyglobulies de l'enfant.

B - Les hyperplaquettoses post-splénectomie sont d'observation relativement fréquente chez l'enfant notamment après splénectomie pour ictère hémolytique congénital - purpura thrombopénique idiopathique - neutropénie essentielle. Elles ne se distinguent en rien de celles de l'adulte.

C - Des thrombocytoses post-splénectomie il faut rapprocher les thrombocytoses du syndrome d'IVE - MARK.

Le syndrome d'Ive-Mark est un syndrome malformatif en rapport avec une agression quelconque vis-à-vis du fœtus

survenue entre le 31^e et le 35^e jour post-conceptionnel; époque où la rate s'individualise, où le tube cardiaque primitif se divise, où les bourgeons initiaux sagittaux entreprennent la segmentation d'abord de la cavité cardiaque puis du tronc artériel primitif et où se segmentent les grosses bronches et s'organise le mésentère.

Il en résulte l'association :

- d'une agénésie de la rate
- d'une cardiopathie, habituellement cardiopathie cyanogène complexe et rapidement lethale.
- d'un situs inversus avec parfois mesenterium commune

Les anomalies cardio-vasculaires consistent surtout en malrotation cardiaque - défaut septal - malformations des gros troncs artériels - anomalie des retours veineux -.

L'asplénie est parfois remplacée par une hypoplasie splénique ou des rates multiples ou une rate polylobée.

L'asplénie a des conséquences hématologiques sur les 3 lignées sanguines. On note la présence de corps de Heinz et de corps de Howell Joly dans les hématies; ce sont des restes chromatinien anormaux persistant dans les hématies hâtivement libérées dans la circulation. Dans la série blanche il existe une hyperleucocytose périphérique habituellement modérée. Enfin il y a une hyperplaquettose. Les modifications de l'hémogramme sont cependant inconstantes.

L'asplénie peut d'ailleurs être observée à titre isolé. Elle est alors compatible avec une longue survie.

Outre d'éventuelles complications liées à une hyperplaquettose il y a lieu d'insister sur le risque infectieux inhérent à cet état.

On peut au besoin s'aider de l'exploration isotopique pour objectiver cette asplénie; après l'injection de globules rouges endommagés par la chaleur et marqués au chrome 51 on n'observe alors pas de scintillation dans l'hypochondre gauche.

D - Les anémies ferriprives sont très fréquentes chez le nourrisson. GROSS étudiant ces nourrissons atteints d'hyposiderémie, trouve chez eux une moyenne de chiffre de plaquettes à 426.000/mm³ alors que celle d'un groupe témoin est de 265.000/mm³.

Après administration de fer par voie parentérale - que ce soit par voie intra-musculaire ou intra-veineuse - il obtient la même réponse, c'est-à-dire une augmentation immédiate du taux des réticulocytes et du taux des plaquettes avec un maximum le 5e jour (dernier jour de l'injection quotidienne) et un retour à un chiffre normal des plaquettes et des réticulocytes au 10e jour. Il note qu'il n'y a pas de corrélation, d'une part entre le taux d'hémoglobine - le taux de réticulocytes et le chiffre des plaquettes, d'autre part entre la sévérité de l'anémie et le chiffre des plaquettes. L'administration de fer par voie buccale les jours qui suivent les injections ne change rien à la réponse.

L'administration du fer par voie buccale modifie l'aspect de la réponse sanguine. En effet dans ce cas on observe les premiers jours, avec un maximum le 10e jour, une augmentation du chiffre des réticulocytes et une diminution du chiffre des plaquettes - puis secondairement un retour à la normale des réticulocytes, tandis qu'on observe une thrombocytose transitoire maximum vers le 20e jour.

Quatre enfants avaient également une carence en Acide folique ou en Vitamine B 12. Chez eux il put obtenir, après un premier pic de thrombocytose et de réticulocytose suivant l'administration de fer, un deuxième pic de ces éléments après injection d'acide folique et de vitamine B 12.

WINTROBE signale que l'on peut observer une thrombocytose en phase de réparation des hémolyses aiguës type BLACKFAN-DIAMOND.

C'est sans doute à une hémorragie méningée qu'il faut rapporter l'observation d'hyperplaquettose transitoire n° 1 de SANYAL, lequel rapporte de bien curieux cas d'infarctus du myocarde du nourrisson.

- Voisines des thrombocytoses post-anémiques - par stimulation de l'hématopoïèse - sont les thrombocytoses des cardiopathies congénitales. Elles sont à vrai dire modérées et rares, plus rares encore que les thrombopénies et que les simples altérations fonctionnelles des plaquettes (allongement du temps

de saignement, diminution de l'activité plaquettaire du sérum, diminution de la thromboplastinoformation de Biggs) d'après les constatations d'ALAGILLE.

Elles semblent surtout s'observer dans les cardiopathies cyanogènes. Ces variations du chiffre des plaquettes sont à prendre en considération avant tout acte chirurgical. Les thrombocytoses peuvent sans doute être un facteur déclenchant des accidents neurologiques des "bleus". Il est possible qu'elles soient en rapport avec une anoxémie.

E - Etant donné la fréquence des infections chez l'enfant, on conçoit que celles-ci puissent être chez lui une cause fréquente de thrombocytose; qu'il s'agisse de forme sévère de maladie infectieuse - de pneumonie - de rhumatisme articulaire aigu (AKENEN) - d'ostéomyélite.

C'est à ce processus de stimulation, de réaction myéloïde qu'il faut sans doute attribuer la thrombocytose rapportée par J.C. MILLER chez un nouveau-né mongolien par ailleurs globalement polycytémique (hémoglobine 18,4 g/100ml - hématocrite 70 % - leucocytes 230.000/mm³).

F - Notons les constatations du SCHIFF qui remarque que les réactions post-sérothérapiques s'accompagneraient habituellement d'un accroissement du taux des plaquettes entre la 4e et la 12e heure (alors qu'il y a une thrombopénie dans le choc sérique) -

de KIMURA qui signale une augmentation des thrombocytes dans l'avitaminose B I (fait relaté également dans la pellagre).

Dans leur expérience de traitement des malades atteints de cystinurie par la Pénicillamine, FAWCETT, NYHAN et ANDERSON signalent l'apparition constante d'une thrombocytose. Répétant cette injection de pénicillamine chez des malades non cystinuriques ils observent aussi une thrombocytose; thrombocytose qui apparaît 2 à 20 jours après le début du traitement, avec un maximum d'élévation vers le 16e jour, et qui a toujours été transitoire malgré la continuation du traitement par la Pénicillamine.

Il semble que de fortes doses de Pénicilline soient de même capable d'induire chez le nourrisson une thrombocytose.

G - Essayant de relier Hyperlipémie et Thrombocytose nous avons pu lire que l'hyperlipémie ne s'accompagnait pas de modification du chiffre des plaquettes (GADRAT), que les perfusions de lipides risquaient tout au plus d'induire une thrombopénie.

SCHIFF et HIRSCHBERGER ont fait de leur côté de curieuses constatations. Ils ont noté l'apparition d'une thrombocytose chez des enfants normaux après administration de Vitamine A, de jaune d'oeuf ou d'huile de sésame (mais pas après administration d'huile d'olive, ni d'huile de foie de morue). Cette thrombocytose persiste tant que dure l'administration de ces produits, elle cesse dès qu'on l'interrompt. Ils constatent par

ailleurs que le chiffre des plaquettes augmente sous régime riche en graisse chez des malades atteints de syndrome néphrotique ou de purpura thrombopénique.

H - Enfin nous avons relevé deux observations de nourrissons atteints de thrombocytose transitoire notée au décours de manifestations vaso-motrices et de lésions cutanées du type syndrome de Reiter (lésions cutanées de type allergique à composante urticarienne avec vascularite superficielle à la biopsie).

Une observation de FISCHER concerne un nourrisson de 7 mois atteint de plaques érythémateuses arrondies, à contour dentelé livides ou rouge sombre, de 2 à 20 mm de diamètre, avec petit saignement central - lésions siégeant aux extrémités de même que sur les joues et les régions périauriculaires, associées à un oedème des mêmes régions, puis compliquées de troubles vasomoteurs. On découvre une otite qui est traitée et otite et thrombocytose disparaissent.

Une observation de MORIAME rapporte le cas d'un nourrisson de 6 mois porteur depuis trois mois de petites macules infiltrées - brun sombre - non prurigineuses - non douloureuses au niveau du dos, avec un chiffre de plaquettes à 570.000/mm³. La biopsie montre des lésions des petits vaisseaux rappelant ce qu'on observe dans la périartérite noueuse. Durant plusieurs semaines le chiffre de plaquettes se maintient entre 600.000 et 940.000 puis les lésions cutanées disparaissent de même que la thrombocytose.

Autant qu'il soit permis de raisonner à partir de ces observations, on peut se demander s'il n'existe pas parfois une hyperplaquettose au décours d'atteintes vasculaires subaiguës. Une telle relation pouvant alors s'expliquer par une stimulation médullaire consécutive à une consommation accrue des plaquettes au niveau des parois vasculaires.

Dans la mesure où cette atteinte vasculaire s'accompagne d'importants troubles vaso-moteurs, il est infiniment probable que la survenue d'une thrombocytose puisse précipiter l'apparition d'une gangrène. Il nous faut également signaler que nos observations 35 et 36 peuvent être rapprochées de celle de BOREN qui rapporte le cas d'une mère de 28 ans atteinte de poussées de nodules cutanés avec livédo réticulaire, fièvre et parfois arthralgies; cette femme a accouché d'un nouveau-né qui, dès le 3^e jour de vie, a eu des troubles vaso-moteurs des extrémités, lesquels ont conduit à une gangrène. Les plaquettes de ce nouveau-né étaient à $340.000/\text{mm}^3$; mais elles n'ont été numérées qu'au 5^e jour de la vie.

ESSAI DE SYNTHESE

De l'étude de nos observations, il ressort que les hyperplaquettoses sont d'observation très fréquente en Pédiatrie, et tout spécialement chez le nourrisson : 8 fois plus fréquentesque chez l'adulte, 3 fois plus fréquentesque chez l'enfant.

Le nourrisson a d'ailleurs un chiffre de plaquettes inférieur de 15 à 20 % à celui d'un enfant de 14 ans. A la naissance et pendant 48 heures le taux des plaquettes est bas (150.000 à 200.000/mm³). Il augmente ensuite progressivement jusqu'au 3e mois. Cette ascension se produit beaucoup plus lentement chez le prématuré où la thrombopénie initiale est aussi plus marquée. Mais le nourrisson, en plus de ce chiffre de plaquettes bas, semble avoir un système de régulation du chiffre des plaquettes circulantes moins souple que l'adulte, une certaine immaturité dans ce phénomène d'adaptation. Et cette constatation de la grande fréquence des hyperplaquettoses chez le nourrisson est sans doute à rapprocher de l'importance chez lui des réactions fébriles et des hyperleucocytes post-infectieuses.

Etant données les nombreuses incertitudes qui règnent sur le mécanisme de régulation du chiffre des plaquettes, il ne nous a pas semblé raisonnable d'envisager une étude physiopathologique d'ensemble de ces hyperplaquetoses de l'enfant, car elle serait trop du domaine de la pure hypothèse. Aussi nous limiterons nous en ce domaine aux quelques remarques physiopathologiques mentionnées au chapitre précédent.

Nous n'exposerons donc que les relations cliniques étiologiques probables entre certaines circonstances pathologiques et les hyperplaquetoses de l'enfant.

Les traités d'Hématologie Infantile étant très évasifs quant à la fréquence et à la signification de ces hyperplaquetoses de l'enfant et les données des publications pédiatriques n'étant que le fruit d'une recherche très orientée on a parfois tendance à rapprocher ces thrombocytoses infantiles d'une maladie décrite chez l'adulte : la thrombocythémie. Or, il s'agit là d'une affection qui semble rigoureusement exceptionnelle dans l'enfance. Nous n'en avons en effet relevé que deux cas dans la littérature; encore s'agit-il dans ces deux cas d'enfants âgés, donc peut-être de pathologie frontière de l'âge adulte, et d'autre part il n'est pas exclu qu'il s'agisse en fait de manifestation prémonitoire d'une autre affection hémato-logique telle la maladie de Vaquez. Il faut d'ailleurs bien dire qu'il n'existe pas de critère diagnostique très ferme de cette maladie et que certains auteurs contestent son autonomie.

Il semble qu'on ne puisse l'évoquer que chez le seul grand enfant, en présence d'une très importante hyperplaquetose

chronique avec nette dysmorphie plaquettaire, hyperplasie mégacaryocytaire médullaire très notable et surtout si cette hyperplaquettose s'est compliquée d'accidents de thrombose ou d'hémorragie.

Les hyperplaquettoses rencontrées en Pédiatrie sont toutes autres. Ne donnant lieu à aucune manifestation clinique suggestive, elles sont un symptôme purement biologique dont les deux traductions sont l'augmentation du chiffre des plaquettes à la numération et l'augmentation de l'amplitude du fuseau du thromboélastogramme. Elles ne s'accompagnent pas de nette dysmorphie plaquettaire, ni de forte augmentation du taux des mégacaryocytes médullaires. Elles ne modifient guère les données d'une étude courante de la crase sanguine (thromboélastogramme exclu). Elles ne s'accompagnent habituellement pas de perturbation des épreuves fonctionnelles plaquettaires selon Mac CLURE.

Elles se scindent très nettement en deux groupes les thrombocytoses transitoires et les thrombocytoses prolongées.

Parmi les circonstances étiologiques des thrombocytoses passagères deux nous ont semblé nettement prédominantes : l'anémie et l'infection, qui agissent sans doute par un mécanisme d'hyperactivité médullaire mégacaryocytaire d'accompagnement.

Les anémies, quel que soit leur type : post-hémorragique, carence en fer, en vitamine B 12, en acide folique, hémolyse ..., peuvent s'accompagner de thrombocytose.

Les infections, non seulement les streptococcies, la pneumonie, la fièvre typhoïde, mais n'importe quelle infection même une simple rhino-pharyngite peuvent entraîner une hyperplaquettose. Sidéropénie et infection étant deux circonstances pathologiques fréquentes chez le nourrisson, on voit qu'il y a là une raison supplémentaire à la grande fréquence des hyperplaquettoses chez lui.

Mais de nombreuses autres circonstances semblent pouvoir être cause d'hyperplaquettose : période de récupération d'une thrombopénie ou d'une aplasie médullaire, cardiopathie congénitale surtout si elle est cyanogène, et peut-être poussée de maladie inflammatoire, troubles vaso-moteurs.

D'une manière générale on peut dire que l'organisme réagit par une hyperplaquettose (thrombocytose réactionnelle) à une stimulation de la thrombopoïèse avec un certain retard (4-5 jours). Que si cette stimulation est éphémère le maximum de la thrombocytose s'observe vers le 7e - 10e jour après cette stimulation (délai nécessaire à la complète maturation des plaquettes) avec un retour à la normale du chiffre des plaquettes vers le 15e jour. En pratique, il convient donc de rechercher dans les jours qui précèdent la découverte de l'hyperplaquettose la cause de cette dernière.

Il est remarquable que bon nombre de circonstances susceptibles d'induire éventuellement une thrombocytose (hémorragie, infection, vascularite) provoquent cette thrombocytose si

elles évoluent sur un mode subaigu; alors que ces mêmes facteurs agissant sur le mode aigu peuvent entraîner une thrombopénie.

A côté de ces thrombocytoses réactionnelles transitoires qui sont de loin les plus fréquentes, nous avons observé plusieurs cas de thrombocytoses très prolongés avec souvent un chiffre de plaquette supérieur au million, et qui n'étaient manifestement pas des thrombocythémies. En dehors de la splénectomie trois autres circonstances nous ont semblé susceptibles d'induire cette hyperplaquettose.

L'infection nous a paru la raison majeure du maintien d'une hyperplaquettose au cours d'une recto-colite ulcéro-hémorragique.

C'est sans doute l'infection qui a majoré l'hyperplaquettose prolongée que nous avons rencontrée chez un nourrisson malformé. L'ensemble infections répétées, hyperplaquettose cardiopathie congénitale, nous a fait rechercher la présence de corps de Joly dans les hématies. La découverte de ces derniers nous a alors amené à confirmer le diagnostic d'asplénie par une exploration isotopique.

Enfin ayant eu l'attention attirée par la découverte d'une hyperplaquettose au long cours chez un nourrisson malformé qui a eu une hépatite cirrhogène, nous avons retrouvé cette hyperplaquettose chez des nourrissons ictériques : l'un atteint d'hépatite cirrhogène, l'autre ayant une atrésie des voies biliaires.

Dans ces trois cas l'hyperplaquettose a accompagné les fortes élévations de la lipémie. Connaissant d'autre part la possibilité d'hyperplaquettose au décours de syndromes néphrotiques et l'éventuelle responsabilité de ces thrombocytoses dans la survenue des accidents thrombotiques décrits dans ces néphroses, nous nous demandons si certaines variétés d'hyperlipémie ne seraient pas susceptibles d'induire une thrombocytose.

Nous pensons donc que ces trois circonstances : la splénectomie (et son équivalent l'asplénie), l'infection chronique et certaines hyperlipémies peuvent expliquer bon nombre des thrombocytoses prolongées de l'enfant. Nous nous proposons ultérieurement de tenter de préciser le mécanisme en cause par une étude de l'activité mégacaryocytaire médullaire et une mesure de la durée de vie des plaquettes dans ces cas; il serait également très intéressant de pouvoir préciser quelle variété d'hyperlipémie est éventuellement susceptible de provoquer une thrombocytose, et si cette variété de lipide a un rapport avec l'hypothétique bêta-lipoprotéine support de l'activité thrombopoïétique.

Outre un éventuel traitement étiologique (d'une anémie d'une infection...), les possibilités thérapeutiques semblent se résumer pour l'heure aux anticoagulants. Le Phosphore radio-actif nous semble en effet devoir être réservé aux seules thrombocytémies. Parmi les anticoagulants, c'est l'Héparine qu'il faut préférer; car les antiprothrombiques, outre leur

effet retard et éventuellement prolongé, n'agissent que sur le seul "complexe prothrombique" qu'ils perturbent dangereusement dans ce contexte. L'Héparine, elle, agit sur tous les stades de la coagulation et joue même un rôle non négligeable dans l'activation du système fibrinolytique. Elle est de maniement beaucoup plus souple, mais tout aussi délicat, et son efficacité doit être soigneusement contrôlée (thromboélastogramme, héparinémie à maintenir à 2-3 gammas/ml en moyenne, temps de Howell). Il faut d'ailleurs signaler que l'hyperplaquettose est susceptible de s'accompagner d'un facteur anti-héparine qui risque de gêner l'interprétation de ces examens. Malheureusement, pour peu que la thrombocytose persiste longtemps, on ne peut indéfiniment poursuivre ce traitement par l'héparine.

On est en droit d'attendre un maximum d'efficacité du traitement par l'Héparine dans la mesure où on l'instaure à titre préventif. Mais les indications en sont assez difficiles à fixer. Comme la période post-splénectomie et les syndromes néphrotiques sont les deux seules circonstances où l'hyperplaquettose risque, dans l'état actuel de notre expérience, de se compliquer de thrombose; c'est dans ces deux circonstances que nous proposerions actuellement d'instituer un traitement par l'Héparine et ce à condition que soit réunies plusieurs circonstances favorisant la survenue de thrombose, par exemple : une forte hyperplaquettose, la survenue d'une cause majorant encore cette hyperplaquettose (telle une surinfection), un collapsus hypovolémique dans une néphrose, l'éventuelle présence de stigmates d'hypercoagulabilité à l'étude de la crase sanguine.

C O N C L U S I O N S

Au terme de cette étude prospective, nous avons le sentiment que les hyperplaquettoses sont d'observation fréquente en pédiatrie -tout spécialement chez le nourrisson - et qu'en tous cas elles y sont plus souvent rencontrées que chez l'adulte. Qu'il s'agit là d'un symptôme à traduction essentiellement biologique. En effet, d'une part ces thrombocytoses ne correspondent que tout à fait exceptionnellement, et uniquement chez le grand enfant, à une maladie relativement bien définie : la thrombocytémie. D'autre part elles se passent habituellement de manifestation clinique et ne sont découvertes qu'à l'occasion d'une numération des plaquettes. Elles n'entraînent ni dysmorphie plaquettaire ni perturbation nette des épreuves courantes appréciant la coagulation sanguine; et leur meilleure traduction est un élargissement du fuseau du tracé du tromboélastogramme - sans aspect de cassure -

Symptômes, les thrombocytoses sont donc réactionnelles, secondaires. Et les causes de ces thrombocytoses sont multiples. Les thrombocytoses post-splénectomie, dont on peut rapprocher

les hyperplaquettoses des asplénies, sont une manifestation bien connue, de même que les hyperplaquettoses post-opératoires. Il est par ailleurs rapporté d'épisodiques thrombocytoses au décours d'infections - d'hémorragies - d'anémies ferriprives.

De l'étude de nos observations il semble ressortir qu'il est fréquent de noter, en pédiatrie, des thrombocytoses transitoires qui paraissent être en relation le plus souvent avec une infection ou une anémie (notamment ferriprive). Parfois elles paraissent être le témoin d'une régénération après thrombopénie ou aplasie médullaire. Exceptionnellement elles ont pu venir compliquer des troubles vasomoteurs. Chez le nouveau-né elles sont souvent un signe d'accompagnement de la maladie hémorragique néo-natale.

Mais, à côté de ces thrombocytoses transitoires, nous avons observé sept cas d'hyperplaquettoses prolongées. Deux observations concernent des enfants splénectomisés. L'une est celle d'un hyperplaquettose après splénectomie faite lors d'une intervention pour anastomose spléno-rénale; cette opération avait été décidée en raison d'une hypertension portale chez un enfant atteint de fibroangiomatose hépato-rénale avec hypersplénisme. Outre cette hyperplaquettose, ont été notées une fièvre prolongée (qui a disparu sous traitement antibiotique massif) et une hématurie (survenue au maximum d'effet du traitement anti-coagulant).

L'autre observation est celle d'une thrombocytose

après splénectomie chez un enfant atteint de réticulose avec syndrome adéno-spléno-hépatomégalique et hypersplénisme; l'intervention a été suivie d'une augmentation de volume considérable des adénopathies, et six mois plus tard d'un syndrome de polythrombose, vite léthal.

Deux cas d'hyperplaquettose prolongée ont été relevés chez des enfants très souvent infectés. L'un chez un nourrisson qui a eu des infections urinaires, de nombreuses otites et une méningite à pneumocoques traînante, et qui a une asplénie. L'autre chez une jeune fille atteinte de recto-colite hémorragique.

Enfin trois observations d'hyperplaquettoses prolongées sont relatives à des nourrissons ayant eu un ictère prolongé (deux hépatites cirrhogènes et une atrésie des voies biliaires). Ces nourrissons ont été soumis à un traitement corticoïde au long cours. Une partie de leur système réticulo-endothélial a été voué à la fibrose. Et, connaissant la possibilité d'hyperplaquettose au décours de syndromes nephrotiques, nous nous sommes demandés si une hyperlipémie ne pouvait pas favoriser la survenue de l'hyperplaquettose.

La fréquence de ces hyperplaquettoses de l'enfant sous-entend un fragile mécanisme régulateur du chiffre des plaquettes circulantes. Ce mécanisme est fort mal connu. Mais, en schématisant à l'extrême, on peut concevoir deux principes généraux de production des thrombocytoses: d'une part, un excès

de production plaquettaire par hyperactivité médullaire - d'autre part, un défaut de destruction ou de consommation plaquettaire au niveau du système réticulo-endothélial, et surtout au niveau de la rate (hyposplénisme). Il serait intéressant de tenter de préciser le ou les mécanismes en cause dans les thrombocytoses de l'enfant par une étude de la durée de vie des plaquettes. Certes, hormis la période post-splénectomie et son équivalent l'asplénie, la majorité des hyperplaquettoses semble en rapport avec une hyperactivité médullaire. Mais il est permis de se demander si chez l'enfant, et tout spécialement chez le nourrisson, ne se surajoute pas un défaut de consommation plaquettaire du fait de l'insuffisance relative de développement (et peut-être de fonction) du système réticulo-endothélial. Dans cet ordre d'idée on pourrait ainsi rapprocher la fréquence des hyperplaquettoses de l'enfant et l'importance de ses réactions d'hyperleucocytes à l'infection.

A part les thrombocytoses post-splénectomie, les autres thrombocytoses ont souvent réputation de bénignité. C'est sans doute vrai pour les hyperplaquettoses transitoires, mais il reste qu'un certain nombre de ces thrombocytoses - essentiellement celles qui sont prolongées - se compliquent d'accidents de thrombose. C'est pourquoi elles méritent d'être recherchées systématiquement chez des enfants déjà exposés, pour d'autres raisons, à des complications thrombosiques : cardiopathies congénitales - syndromes néphrotiques ...

Dans la mesure où l'on craint la survenue de ces accidents, il convient de leur opposer un traitement préventif par l'Héparine. Mais cette médication est toujours délicate à administrer, et elle ne peut être indéfiniment poursuivie. C'est pourquoi nous pensons qu'il ne faut l'envisager que pour de franches augmentations du chiffre des plaquettes, avec une tendance nette à l'hypercoagulabilité, constatées chez un enfant déjà exposé de par sa maladie aux accidents de thrombose : c'est-à-dire dans les suites de splénectomies, dans les syndromes néphrotiques, au décours d'importants troubles vasomoteurs. Nous n'avons pas la certitude que les thrombocytoses prolongées que nous avons observées en dehors de ce contexte puissent donner lieu à des thromboses; c'est pourquoi elles ne nous semblent pas, pour l'instant, une indication à l'héparinothérapie.

Vu, le Président de Thèse :

Vu, le Doyen de la Faculté :

R. LAPLANE

G. BROUET

Vu et permis d'imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris
J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ACKERMAN G.A. - KNOUF R.A.

Histochemical differentiation of the megakaryocytes
in the embryonic liver.
Blood - 1960, 15, 267.

- 2 - ADAMS E.

Observations on the influence of the hypophysis on the
adrenal cortex and blood platelet levels.
Blood - 1949, 4, 936-948.

- 3 - ADAMS E.

Post-operative thrombocytosis
Arch. Int. Med. - 1944, 73, 329-335.

- 4 - ADAMS R.D. - CAMMERMEYER J. - FITZGERALD P.J.

Neuropathologic aspects of thrombocytic acroangiothrom-
bosis; clinicoanatomic study of generalized platelet
thrombosis.
J. Neurol, Neurosurg. and Psychiat. 1948, II, 27-43.

- 5 - ADELSON E. - RHEINGOLD J.J. - PARKER O. - BUENA VENTURA A.

CROSBY W.H.

Platelet and fibrinogen in normal and abnormal states
of coagulation.
Blood - 1961, 17, 267-281.

6 - ADLER and VAN SLYKE

Congenital absence of the spleen.
J. Pediat. - 1953 - 42 - 471-473.

7 - ALAGILLE D. - HEIM DE BALZAC R. - GUERY J. - PASSELECQ J.

BLONDEAU P. et DUBOST Ch.

Les thrombopathies associées aux cardiopathies congénitales (étude de l'hémostase dans 50 cas)
Rev.Fr.Et.Clin. Biol. (Paris) - 1958, 3, 322-331.

8 - ALAGILLE D. - GOFFAUX J.

Les troubles pré-opératoires de l'hémostase dans les cardiopathies congénitales.
Nouv. Rev. Fr. Hémat. - 1965, I, 23-48.

9 - ARNETH J.E.

Thrombocytes in infectious diseases.
Muench. Med. Wochensch. - 1951, 93, 1833-1836.

10 - ASTER R.H. and JANDL J.H.

Platelet sequestration in man.
J. Clin. Invest. - 1964, 43, 483.

11 - BAAR H.S. - BAAR S. - ROGERS K.B. - STANSKY E.

Disorders of blood and blood forming organs in childhood.
S. Karger Ed. - Basel - New-York.

12 - BEAN R.

Abst. 10th Cong. Int. Soc. Blood. Trans.
Ljunghofs Litografiska AB - STOCKOLM 1964.

13 - BENHAMOU E. - NOUCHY A.

Les plaquettes sanguines chez le nouveau-né, le nourrisson et le jeune enfant.
C. R. Soc. Biol. - 1931, 106, 171-172.

- 14 - BERETTA ANGUISSOLA A. - PRATO V.

Thrombocitosi ereditaria. Prima osservazione.
Minerva Medica (Torino) - 1961, 52, 4545.

- 15 - BOLOVIC Z. - BALDINI M. - DAMESHEK W.

Study of megakaryocytopoiesis in splenectomized rats.
Fed. Proc. - 1966, 25, 703.

- 16 - FIGLIARDI P. - QUADBECK G. - WEICKER H.

Comparasing studies on thrombocyte increasing effect
of dimercaprol and Nacetyl cysteamine.

- 17 - BOREN R.J. - EVEREN M.A.

"Cutaneous vasculitis" in mother and infant.
Arch. Dermat. - 1965, 92, 568-570.

- 18 - BOUQUIER J. - ALAGILLE D.

La splénectomie d'indication hématologique chez l'en-
fant.
Indications, résultats et complications.
Arch. Fr. Ped. - 1966, 9, 1007-1030.

- 19 - BOUSSER J.

Thrombocytémies et thrombocytoses.
Rev. Prat. - 1959, 19, 2071-2076.

- 20 - BOUVIER C.A. (Genève).

Hyperlipémie et hémostase.
Vie Med. - 1965, 4, 645-662.

- 21 - BRECHER G. - SCHNEIDERMAN M. - CRONKRITE E.

The reproducibility and constancy of the platelet
counts.
Am. J. Clin. Path. - 1953, 15, 23.

22 - BURSTEIN M. - LEWI S. - WALTER P.

Sur l'existence du fibrinogène foetal.
Sang - 1954, 25, 102.

23 - BUSH J.A. - AINGER L.E.

Congenital absence of the spleen with congenital heart disease.
Pediatrics - 1955, 15, 93.

24 - CHAPTAL J. - CAZAL P. - JEAN R. - BONNET H. - MANDIN A.

Agénésie de la rate, situs inversus et cardiopathies complexes (syndrome d'Ive Mark). Etude clinique, hématologique et anatomique.
Pédiatrie - 1960, 2, 15, 125-134.

25 - CHEYMOL J. - LEROUX M.

Effets de l'ACTH et de la cortisone sur l'hémostase aux doses thérapeutiques. Etude expérimentale. Etude clinique.
Rev. Hemat. - 1954, 9, 27-49.

26 - COLE J.W. - BRITT A.G. - LOUGHRY C.W. - HOLDEN W.D.

Effect of alimentation and intraveinously hyperlipemia (use of lipomal, fat emulsion) on platelets.
Surg. Forum - 1953, 4, 173.

27 - COLMAN R.W. - SIEVERS C.A. - PUGH R.P.

Thrombocytopheresis : a rapid and effective approach to symptomatic thrombocytosis.
J. Lab. Clin. Med. (Saint-Louis) - 1966, 3, 389.

28 - COSGRIFF S.W.

Thromboembolic complication associated with ACTH and cortisone therapy.
J.A.M.A. - 1951, 147, 924.

- 29 - CHADDOCK C.G. - ADAMS W.S. - PERRY S. - LAWRENCE J.S.

The dynamic of platelet production as studied by a depletion technic in normal irradiated dogs.
J. Lab. Clin. Med. - 1955, 45, 906.

- 30 - CRONKRITE E.P.

Regulation of platelet production.
Brookhaven Symp. Biol. - 1957, 10, 96.

- 31 - GESWALDA DE GABRIELE - PENNINGTON D.G.

Physiologie de la régulation de la production des plaquettes.
Brit. J. Haemat. - 1963, 13, 202.

- 32 - GESWALDA DE GABRIELE - PENNINGTON D.G.

Regulation of platelet production : "thrombopoietin"
Brit. J. Haemat. - 1967, 13, 210.

- 33 - DELIGNE P. et WRETLIND A.

Alimentation parentérale totale.
I-Calories glucidiques et lipidiques.
Ann. Anesth. Franç. - 1966, 7, 5.

- 34 - DE NICOLA P. - GIBELLI A.

Recherches sur le facteur thrombopoietique du sérum.
Hemostase - 1963, III, 47-57.

- 35 - DESFORGES J.F. - BIGELOW F.S. - CHAMBERS T.C.

The effect of massive gastro-intestinal hemorrhage on hemostasis.
J. Lab. Clin. Med. - 1954, 43, 501.

36 - DESTAING F. - DUZER A. - PORTIER P.

Valeur du thromboélastogramme dans les différentes
maladies de la coagulation.

Path. Biol. - 1960, 11-12, 1117-1128.

37 - DESTAING F. - DUZER A. - FERRAND B. - POROT J.F. -

PORTIER A.

Les hyperplaquettoses après splénectomie (à propos de
35 observations).

Algérie Med. - 1961, 65, 439-458.

38 - DUHAMEL G. - SAMAMA M. - PROST R.

Les modifications sanguines observées après splénectomie.

Hémostase - 1964, 4, 135.

39 - ELERT Ph.

L'action des hormones gonadotropes sur les thrombocytes.

Schw. Med. Wsch. - 1946, 776, 1090.

40 - FAWCETT N.P. - NYHAN W.L. - ANDERSON W.W.

Thrombocytosis during treatment of cystinuria with
penicillamine.

Jour. of Ped. - 1966, 69, 976-977.

41 - FEHER I. - LUDANY G. - TOTH E. - WEISZ P.

Effect of leukocytosis-promoting factor from inflammatory
exsudate on number of thrombocytes.

Arch. Intern. Pharmacodyn. - 1955, 100, 350-356.

42 - FINCH C.A.

Thrombokinetics.

Henry Ford International Symposium on blood platelets
1961, p. 629.

43 - FISCHER M. - ROSENKRANZ A.

Reactive thrombocytosis with Ruiter's allergic vasculitis of the skin (superficial).

Helv. Paediat. Acta - 1965, 20, 618-627.

44 - CADRAT J.

L'hyperlipémie essentielle.

Masson Ed. 1958.

45 - GASSER C. - WILLI H.

Spontane Innenkoerperbildung bei Milzagenesie.

Helv. Paediat. Acta - 1952, 7, 369.

46 - GOLDSTEIN R. and OZGI A.

Proc. 8th Int. Cong. Hemat. Tokyo, 1960.

Tokyo - Pan Pacific Press, vol3 - p. 1740, 1962.

47 - GOUDEMAND M. - PARQUET-GERNEZ A. - HUTIN A. - HABAY D. -

POLSPOEL B.

Les thrombocythémies (à propos de II observations).

Sem. Hop. Paris - 1965, 44, 2511.

48 - GROSS S. - KEEFER V. - NEWMAN A.J.

The platelets in iron deficiency anemia.

I- The response to oral and parenteral iron.

Pediatrics - 1964, 34, 315.

49 - HERMANSKY F. - HRODECK O. - HERMANSKAZ.

Inhibiteurs naturels de la coagulation sanguine dans
la période néo-natale.
Hémostase - 1962, 2, 125.

50 - HRODECK O.

On the development of coagulation factors in early
neo-natal life.
Ann. Paediat. - 1959, 192, 129.

51 - HRODECK O.

Thromboelastographic study in the newborn.
Ann. Paediat. - 1960, 194, 246.

52 - HRODECK O.

Les fonctions des plaquettes sanguines chez le nouveau-
né.
Hémostase - 1964, 4, 55-70.

53 - HURTADO A. - MERINO C. - DELGADO E.

Influence of anoxemia on the hematopoietic activity.
Arch. Int. Med. - 1945, 75, 284.

54 - IVE MARK B.I.

Implication of agenesis of the spleen of the patho-
genesis of conotruncus anomalies in childhood.
Acta Paediatrica (Suppl. 104) - 1955, 44, 1.

55 - JEAN G. - MARX R. - GAUTIER A.

Application de la recherche ultra-structurale à l'étude
des thrombocythémies.
Nouv. Rev. Fr. Hémat. - 1966, 6, 5, 591-610.

56 - KALEY J.S. - MENG H.C. - BINGHAM G.

Some hematologic changes in patients receiving multiple infusions of fat emulsions.

Am. J. Clin. Nutr. - 1959, 7, 652-656.

57 - KAUFMANN R.M. - AIRO R. - POLLACK S. - CROSBY W.H.

DOBERNECK R.

Origin of pulmonary megakaryocytes.

Blood - 1965, 25, 767-776.

58 - KAUFMANN R.M. - AIRO R. - POLLACK S. - CROSBY W.H.

Circulating megakaryocytes and platelet release in the lung.

Blood - 1965, 26, 720.

59 - KELEMEN E. - CSERHATI I. - TANOS B.

Demonstration of some properties of human thrombopoietin in thrombocythemia sera.

Acta Haemat. - 1958, 20, 350.

60 - KELEMEN E. - LEHOCISKY D. - CSERHATI I. - KRIZA F. -

RAK K.

Demonstrability of a serum factor inducing thrombocytosis prior to acute rises of platelets in mice and men.

Acta Haemat. (Basel) - 1963, 29, 16-26.

61 - KERHULAS A.A. - OHLER R.L. - WARREN R.

Activity of the megakaryocytes in the post-operative state.

Blood - 1951, 6, 945.

- 62 - KNOCK H.L. - GITHENS J.H.

Primary erythrocytosis in childhood.
Am. J. Dis. Child. - 1960, 100, 189.

- 63 - KOLLER F. - und ZOLLIKOEFER H.

Der Einfluss des Adrenocorticotrophin Hormons auf die
Thrombozytenzahl.
Experientia (Basel) - 1950, 6, 299.

- 64 - KREVANS J.R. - JACKSON D.R.

Hemorrhagic disorder following massive whole blood
transfusion.
J. Am. M. Ass. - 1955, 159, 171-177.

- 65 - KRIZSA F. - CSERHATI I. - RAK K.

The mechanism of thrombocytosis caused by ultra-violet
irradiation in mice.
Med. Pharmac. Exp. (Basel) - 1966, 15, 539-544.

- 66 - LAURIDSEN J. - BELKO J.S. - WARREN R.

Alterations in circulating platelets following adminis-
tration of adrenocorticotrophic hormone.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. - 1952, 79, 709.

- 67 - LESLIE J.E. - SANFORD H.H.

The substances involved in the coagulation of blood of
the newborn. Prothrombin, quantitativ and qualitativ
studies of platelets in the neo-natal infants.
Am. J. Dis. Child. - 1936, 51, 590.

- 68 - LE XUAN CHAT - EBBE Sh.

Assay of plasma thrombopoietic activity in rats.
Med. Exp. - 1962, 317-323.

69 - LE XUAN CHAT - EBBE S. - BALDINI M.

Etude de la production et de la durée de vie des plaquettes par marquage in vivo au 35 S chez le lapin.
Hemostase - 1963, III, 37-46.

70 - LIMANZI L.R. - SCHLEICHER E.M.

The reaction of peripheral blood and bone marrow in chronic hemorrhage and in essential thrombopenic purpura.
J.A.M.A. - 1940, 114, 12.

71 - LINMAN J.W. - PIERRE R.V.

Experimental observations on stimulation of thrombopoiesis by humoral factors.
J. Lab. Clin. Med. - 1962, 60, 994.

72 - LINMAN J.W. - PIERRE R.V.

Studies on thrombopoiesis. III. Thrombopocytosis promoting effects of "thrombocytemyc" and "polycytemic" plasma.
J. Lab. Clin. Med. - 1963, 62, 374.

73 - LINMAN J.W. - PIERRE R.V.

Thrombocytosis promoting activity of normal plasma. Proceeding of the Society for Experimental Biology and Medicine. Utica.- 1962, 110, 3, 463-466.

74 - LEVITSKAYA S.V. - BORODULINA V.I.

Thrombocytose chez les enfants.
Pediatria (Moscou) - 1964, 8, 13-16.

75 - Mc CLURE P.D. - INGRAM G.I. - STACEY R.S. - GLASS U.H.

MARCHETT M.O.

Platelet function tests in thrombocythemia and thrombocytosis. Brit. J. Haemat. 6 - 1966, 12 478.

76 - Mc MILLER J. - SHERRIL J.G. - HATHAWAY W.E.

Thrombocythemia in the myeloproliferative disorder of
Down's syndrom.
Pediatrics - 1967, 40, 847.

77 - MALLARME J.

Symposium sur les thrombocythémies hémorragiques sous
la direction de J. Mallarmé.
Sang - 1957, 28, 209-301.

78 - MARCUS A.J. - SPAET T.H.

Platelet phosphatides : their separation, identifica-
tion and activity.
J. Clin. Invest. - 1958, 37, 1836.

79 - MARCUS A.J. - ZUCKER M.B.

The physiology of blood platelets.
Grune and Stratton Inc. New York and London.

80 - MARKOSSIAN A.A. - GRATCHEVA A.J.

Les thrombocytopoietines.
Hémostase - 1966, 6, 49-56.

81 - MARSH G.W. - LEWIS S.M. - SZUR L.

The use of 51 Cr-labelled heat damaged red cells to
study splenic functions. II. Splenic atrophy in throm-
bocythemia.
Brit. J. Haemat. - 1966, 12, 167.

82 - MAUPIN B.

Les plaquettes sanguines de l'homme.
Paris, Masson Ed., 1954.

83 - MERRIT K.K. - DAVIDSON L.T.

The blood during the first year of life.
Am. J. Dis. Child. - 1933, 46, 990.

84 - MESSERSCHMITT J. et FABREGOULE B.

La rate et les éléments figurés du sang.
Algérie Med. - 1954, 58, 773-785.

85 - MONTEIL R. - REYNIER C. - VIGNE J. - LE HERPEUR H.- RABY C.

Etude des variations des plaquettes sanguines dans le
cadre des troubles de la coagulation chez les brûlés.
Hémostase - 1963, III, 239-249.

86 - MOOLTEN S.E.

Extractable factors in the spleen and other organic
sources which influence the blood platelet count.
J. Mount Sinai Hosp. - 1945, 12, 866-873.

87 - MORIAME G.

Un cas de thrombocytose engendrant des lésions der-
matologiques.
Arch. Belges Dermat. et Syphil. - 1951, 7, 90-92.

88 - MURPHY E.A.

The effect of dicumarol and heparin therapy on plate-
let economy. The relationship of these changes to
thrombus formation.
in Anticoagulants and fibrinolysis. Philadelphia, Lea
and Fibiger, 1961, p. 68.

89 - NAJEAN Y. et BERNARD J.

Durée de vie des plaquettes.
Rev. Hemat. - 1960, 15, 72.

- 90 - NEWTON I., KULGELMAN S.

Blood disorders in children.
London, New York, Toronto, Oxford University Press -
1941.

- 91 - ODELL T.T. - TAUSCHE F.G. - GUDE W.D.

Upstake of radio-active sulfate by elements of the
blood and the bone marrow of rats.
Amer. J. Physiol. - 1955, 180, 491.

- 92 - ODELL T.T. - and Mac DONALD T.P.

Effect of various agents on blood platelet production.
Blood - 1962, 20, 769.

- 93 - ODELL T.T. Junr. - Mc DONALD T.P. - ASANO M.

Response of rat megakaryocytes and platelets to
bleeding.
Acta Haemat. (Basel) - 1962, 27, 171.

- 94 - OSKI and NAIMAN

Hematologic problems of the newborn.

- 95 - PADDOCK F.K. - SMITH K.E.

The platelets in pernicious anemia with a review of
the literature.
Am. J. Med. Sciences - 1939, 198, 372.

- 96 - PARCHEWITZ E. - WACHLOLDER K.

Increase in thrombocyte count during acute excitation
and following epinephrine and norepinephrine adminis-
tration.
Klin. Wochensch. - 1956, 34, 1212.

- 97 - PENNY R. - ROZENBERG M.C. - FIRKIN B.G.

The splenic platelet pool.
Blood - 1966, 27, 1-16.

- 98 - PEPPER H. - and LINSAY S.

Response of platelets, eosinophils and total leuko-
cytosis during and following surgical procedures.
Surg. Gyn. and Obst. - 1960, 110, 319.

- 99 - PIPKORN U.

Regulation of number of thrombocytes.
Acta Allergol. - 1956, 8, 378-380.

- 100 - POLHEMUS D.W. and SHAFER W.B.

Absent spleen syndrom : hematologic findings as an
aid to diagnosis.

Pediatrics - 1959, 24, 254.

- 101 - ROBSON H.N.

Observation in capillary function.
Proc. Third Int. Cong. Int. Soc. Hemat. - 1951, p.537.

- 102 - SANFORD H.N. - SMIGELSKY Z.

Quantitativ and qualitativ platelet values of normal
newborn infants.

Amer. J. Dis. Child. - 1942, 63, 729.

- 103 - SANYAL S.K. - YULES R.B. - EIDELMAN A.I. - TALNER N.S.

Thrombocytosis, central nervous system disease and
myocardial infarction pattern in infancy.

Pediatrics - 1966, 38, 629-636.

104 - SHARNOFF J.G. - SCARDINO V.

Pulmonary megakaryocytes in human fetuses and premature and full term infants.
Arch. Path. - 1960, 69, 139.

105 - SHIFF E. - HIRSCHBERGER C.

Thrombocytosis produced by a hitherto unknown substance the fat soluble T factor.
Am. J. Dis. Child. - 1937, 53, 31.

106 - SCHLOSSER L.L. - KIPP M.A. - WENZEL F.J.

Thrombocytosis in iron-deficiency anemia.
J. Lab. Clin. Med. - 1965, 66, 107-114.

107 - SCHULMAN I. - PIERCE M. - LUKENS A. - CORRIJNHOY Z.

Studies on thrombopoiesis. I . A factor in normal human plasma required for platelet production; chronic thrombocytopenia due to its deficiency.
Blood - 1960, 16, 943-957.

108 - SMITH C.H.

Blood diseases of infancy and childhood. 2^d Ed.
Saint-Louis CV. Mosby Co. - 1966.

109 - SOULIER J.P. - ALAGILLE D. - LARRIEU M.J.

Physio-pathologie des hémorragies au cours des hyperplaquettoses.
Sang - 1957, 28, 277-290.

110 - STEINEBERG E. - CHENG H.F. - MARTIN R.A. - DIETZ A.A.

Thrombocytic and thrombopenic factors in normal human serum.
Acta Haemat. - 1965, 34, 341.

111 - STOBBE H.

On thrombocyte increases.
Deutsche Gesundh - 1961, 16, 1709-1717.

112 - STRAUB W.

Thrombocytose und thrombocythaemie.
Schw. Med. Wchsch. - 1967, 97, 250-253.

113 - SPACH M.S. - HOWELL D.A. - HARRIS J.S.

Myocardial infarction and multiple thrombosis in a
child with primary thrombocytosis.
Pediatrics - 1963, 31, 1, 268-276.

114 - SYMICHYCH C.S. - PERRIN E.V.

Thrombosis of the main pulmonary artery in nephrosis.
Am. J. Dis. Child. - 1965, 110, 636.

115 - TARNUZI A. - KENNEDY SMILEY R.

Hematologic effects of splenic implant.
Blood - 1967, 29, 373.

116 - THIEFFRY S. - AICARDI J. - BARRE Cl.

Accidents neurologiques associés à une hyperthrombo-
cytose sanguine.
Sem. Hop. Paris - Ann. Ped. - 1958, 34, 19 4., 1201/221.

117 - TOCANTINS L.M.

The mammalian blood platelet in health and disease.
Medicine (Baltimore) - 1938, 17, 155-260.

118 - TROLAND C.E. - LEE F.C.

Thrombocytopen : a substance in the extract from the spleen of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura that reduces the number of platelets.
J.A.M.A. - 1938, III, 221.

119 - VAN CREVELD

Thromboplastin formation in the blood of the newborn infant Neonatal Studies - 1954, 3, 217. ,

120 - VENEZIA R. - GRIGUER P. - JAHIER Cl.

Etudes sur la coagulation sanguine chez le nouveau-né: apport de la thromboélastographie.
Pediatrie - 1958, 13, 571.

121 - VERGER P. - BENTEGEAT J. - DUMAS D.

Rôle de la rate dans la genèse des thrombocytes et dans la maturation des mégacaryocytes. Etude expérimentale.
Sem. Hop. Paris - 1953, 29, 381-384.

122 - WARREN R. - LAURIDSEN J. - BELKO J.S.

Alterations in number of circulating platelets following surgical operation and administration of adrenocorticotrophic hormone.
Circulation - 1953, 7, 481.

123 - WILLIAMS J.A. - BELKO J.S. - WARREN R.

Thrombocytogenesis in surgical patients.
Circulation Res. - 1955, 3, 285.

124 - WILLIAM J.F. - WARREN R. - WILLIAMS J.

Endocrine factors in the alterations of the blood coagulation mechanism following surgery.
J. Lab. Clin. Med. - 1957, 50, 372-375.

125 - WINTROBE

Clinical Hematology. London. Henry Kimpton.

126 - WOODLIFF

Karyotypes in thrombocythemia.
Lancet - 1967, 1, 748, 114.

127 - WRIGHT H.P.

The sources of blood platelets and their adhesiveness
in experimental thrombocytosis.
Journ. Path. Bacter. - 1944, 56, 151.

128 - WRIGHT H.P.

Changes in number of circulating blood platelets
following experimental traumata.
J. Obst. Gyneco. Brit. Emp. - 1945, 52, 253-258.

129 - YAMAMOTO S.

Studies on the mechanism of the thrombocytosis following
venesection.
Acta. Haemat. Jap. - 1953, 16, 77-78.

130 - YAMAMOTO S.

Mechanism of the development of thrombocytosis due to
bleeding.
Acta Haemat. - 1957, 20, 163-178.

131 - ZUCKER M.B. - BORRELLI J.

Concentration of serotonin in serum in thrombocyto-
pathia pseudo-hemophilia and thrombocytosis.
Am. J. Clin. Path. (Baltimore) - 1956, 26, 13-20.

132 - THROMBOPATHIES, thrombopathies, thrombocytoses.
C. R. 8e Cong. Soc. Europ. Hemat. - Vienne - 1961,
2, 372-377. - Karger Ed.

133 - Henry Ford Hospital Symposium on blood platelets. 1961.

CHARDU
(Ardenne)
in Paris



LE L'ENFANT :
PATHOLOGIQUES

Président : M. LAPLANE, Professeur